

Зыков М. В.<sup>1</sup>, Дьяченко Н. В.<sup>1</sup>, Трубникова О. А.<sup>1</sup>, Эрлих А. Д.<sup>2</sup>, Кашталап В. В.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## КОМОРБИДНОСТЬ И ПОЛ ПАЦИЕНТОВ В ОЦЕНКЕ РИСКА СМЕРТИ В СТАЦИОНАРЕ ПОСЛЕ ЭКСТРЕННОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

<i>Цель</i>	Изучение гендерных аспектов коморбидности в оценке риска смерти в стационаре у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).
<i>Материал и методы</i>	Представленные результаты основаны на данных двух регистров ОКС – г. Сочи и «РЕКОРД-3». В настоящий анализ включены 986 пациентов по двум дополнительным критериям: возраст моложе 70 лет и проведение ЧКВ. Мужчины составили 80% выборки. Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по 9 показателям: сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, анемия, перенесенный инсульт, артериальная гипертензия, ожирение, периферический атеросклероз. В 1-ю группу (минимальной коморбидности) вошли пациенты, имевшие не более одного заболевания (n=367), во 2-ю (умеренной коморбидности) – с 2 или 3 заболеваниями (n=499), в 3-ю (выраженной коморбидности) – с 4 заболеваниями и более (n=120). Больничная летальность составила 2,7% (n=27).
<i>Результаты</i>	Только у мужчин сравниваемых групп были получены достоверные данные о влиянии коморбидности на больничный прогноз: 0,6, 1,8 и 8,8% соответственно ( $\chi^2=21,6$ ; $p<0,0001$ ). При этом у 44 женщин с минимальной коморбидностью не было ни одного случая смерти в стационаре, а наличие умеренной (n=110) и выраженной коморбидности (n=40) было связано с одинаково высокой частотой смертельных исходов – 7,3 и 7,5% соответственно. Следует отметить, что при умеренной коморбидности женский пол ассоциировался с 4-кратным повышением риска смерти в стационаре (отношение шансов – ОШ 4,3 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,5 до 12,1; $p=0,003$ ). Кроме того, установлено, что и у мужчин, и у женщин с минимальной коморбидностью даже высокий риск по шкале GRACE ( $\geq 140$ баллов) не ассоциировался с повышением больничной летальности, а она была минимальной (0 у женщин, 1% у мужчин). В то же время в подгруппе пациентов, характеризующихся умеренной и выраженной коморбидностью, оценки $\geq 140$ баллов по шкале GRACE у мужчин приводили к 6-кратному повышению риска смерти в стационаре (ОШ 6,0 при 95% ДИ от 1,7 до 21,9; $p=0,002$ ), у женщин – к 16-кратному (ОШ 16,2 при 95% ДИ от 2,0 до 130,4; $p=0,0006$ ).
<i>Заключение</i>	В настоящем исследовании выявлены гендерные особенности при прогнозировании риска смерти в стационаре у коморбидных пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, что диктует необходимость в пересмотре существующих подходов в стратификации риска.
<i>Ключевые слова</i>	Острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство; коморбидность; пол; больничный прогноз
<i>Для цитирования</i>	Zykov M.V., D'yachenko N.V., Trubnikova O.A., Erlih A.D., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Comorbidity and Gender of Patients at Risk of Hospital Mortality After Emergency Percutaneous Coronary Intervention. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(9):38–45. [Russian: Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Трубникова О.А., Эрлих А.Д., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре после экстренного чрескожного коронарного вмешательства. <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):38–45].
<i>Автор для переписки</i>	Зыков Михаил Валерьевич. E-mail: mvz83@mail.ru

По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2019 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) явилась причиной каждой четвертой смерти, а динамика снижения смертности от ИБС по сравнению с таковой в 2018 г. составила около 1% [1]. При этом к особо уязвимым относятся пациенты, пережившие острый коронарный синдром (ОКС). Именно ОКС служит одной

из ведущих причин смерти в большинстве стран, что обуславливает его высокую медицинскую и социальную значимость [2]. Высокая летальность при ОКС определяется как отсутствием возможности применения в клинической практике всех современных подходов в лечении таких пациентов, так и эффективной модели оценки риска развития осложнений. Поиск новых методов стратификации

риска у больных с развившимся ОКС позволит оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия и улучшить отдаленный прогноз в дальнейшем благодаря экономичному и рациональному использованию ресурсов [3].

Исследования последних лет показали, что коморбидность [4–8] и женский пол [9–11] ассоциируются с неблагоприятным больничным прогнозом ОКС. При этом отсутствует комплексный подход в изучении данных факторов риска, что особенно актуально у пациентов, подвергшихся высокотехнологичной медицинской помощи – чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

### Цель

Цель исследования: изучить гендерные аспекты коморбидности в оценке риска смерти в стационаре у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ.

### Материал и методы

Представленные результаты основаны на данных двух регистров ОКС – г. Сочи и «РЕКОРД-3». В регистр г. Сочи с 2016 по 2017 г. включены 2 305 пациентов, во всероссийский регистр «РЕКОРД-3» в марте – апреле 2015 г. – 1835 пациентов. Включение больных в регистр г. Сочи на протяжении 2 лет было сплошным и проходило в день выписки (смерти) при условии подтвержденного диагноза инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии согласно критериям, описанным в соответствующих рекомендациях [2, 12]. Дизайн регистрового исследования «РЕКОРД-3» описан ранее [13]. Все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное больничным локальным этическим комитетом.

В настоящий анализ вошли 986 пациентов (513 из регистра г. Сочи и 473 из регистра «РЕКОРД-3»), удовлетворивших двум дополнительным критериям: возраст моложе 70 лет и проведение ЧКВ на больничном этапе. Мужчины составили 80% выборки. Частота развития ОКС с подъемом сегмента ST составила 67,2%, ИМ – 81,2%. Несмотря на исключение из выборки больных старше 70 лет, средний возраст мужчин в сравнении с женщинами оказался меньше почти на 5 лет: 57,1 (95% доверительный интервал – ДИ от 56,5 до 57,6) года и 61,8 (95% ДИ от 60,9 до 62,7) года соответственно. Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по 9 наиболее часто встречающимся заболеваниям: сахарный диабет 2-го типа (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), фибрилляция предсердий (ФП), анемия, перенесенный инсульт, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, периферический атеросклероз, тромбоцитопения. Данные нозологии позволяют учитывать как сердечно-сосудистые, так и несердечно-сосудистые аспекты коморбидности. Они включены в собственную модель коморбидности «К9», на которую оформлен патент (получена приоритетная справка). Выбор описан-

ных компонентов коморбидности не случаен и основан на их высокой распространенности, а также воспроизводимости во многих регистровых исследованиях. В 1-ю группу (минимальной коморбидности) вошли пациенты, имевшие не более одного заболевания (n=367), во 2-ю (умеренной коморбидности) – с 2 или 3 заболеваниями (n=499), в 3-ю (выраженной коморбидности) – с 4 заболеваниями и более (n=120). Больничная летальность составила 2,7% (n=27). Всем пациентам рассчитан балл по шкале больничной летальности GRACE ASC Risk Model.

Статистическую обработку полученных данных исследования осуществляли с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 («IBM Corp.», США). Количественные данные представлены в виде среднего значения и его 95% ДИ, качественные данные – в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Для выявления связей количественных показателей проводили как однофакторный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), так и многофакторный с применением регрессии Кокса и последующим построением ROC-кривых. Сравнение различий частот в анализируемых группах осуществляли при помощи  $\chi^2$  Пирсона. Для количественного описания вероятности наступления летального исхода при наличии фактора риска в сравнении с его отсутствием проведен расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Основные компоненты коморбидности по 9-балльной шкале у мужчин и женщин с ОКС, подвергшихся ЧКВ**

Компонент	Мужчины (n=792)	Женщины (n=194)	$\chi^2$ Р
Сахарный диабет	114 (14,4)	54 (27,8)	19,9 0,00001
Фибрилляция предсердий	49 (6,2)	13 (6,7)	0,07 0,79
Перенесенный инсульт в анамнезе	32 (4,0)	7 (3,6)	0,08 0,78
Артериальная гипертензия	598 (75,5)	170 (87,6)	13,3 0,0003
Ожирение	206 (26,0)	79 (40,7)	16,4 0,00005
Периферический атеросклероз	87 (11,0)	29 (15,0)	2,4 0,12
Анемия	105 (13,3)	47 (24,2)	14,4 0,0002
Тромбоцитопения	158 (20,0)	27 (13,9)	3,7 0,054
ХБП	181 (22,9)	71 (36,6)	15,5 0,00008

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХБП – хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле СКД-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Таблица 2.** Средний возраст и среднее значение риска по шкале GRACE в различных подгруппах коморбидности у мужчин и женщин

Показатель Группы	Мужчины (n=792)			Женщины (n=194)		
	1-я (n=323)	2-я (n=389)	3-я (n=80)	1-я (n=44)	2-я (n=110)	3-я (n=40)
Возраст, годы	55,4 (от 54,4 до 57,9)*	57,9 (от 57,1 до 58,6)**	59,9 (от 58,4 до 61,5)#	60,1 (от 57,9 до 62,4)*	61,5 (от 60,2 до 62,8)**	64,6 (от 63,5 до 65,7)#
Риск по шкале GRACE, баллы	127,7 (от 124,5 до 130,9)	131,0 (от 128,0 до 134,0)	139,1 (от 130,8 до 147,5)	129,2 (от 120,3 до 138,0)	134,9 (от 129,1 до 140,7)	143,7 (от 135,4 до 151,9)

Данные представлены в виде среднего значения и его 95% ДИ. \* – p=0,0002; \* – p=0,0006; \*\* – p=0,000001. ДИ – доверительный интервал.

## Результаты

Среднее значение риска смерти в стационаре по шкале GRACE несколько выше у женщин, чем у мужчин: 135,4 (95% ДИ от 131,2 до 139,6) против 130,5 (95% ДИ от 128,3 до 132,6); p=0,055. Летальность среди мужчин составила 2,0%, среди женщин – 5,7% ( $\chi^2=7,8$ ; p=0,005). В табл. 1 представлена частота основных компонентов коморбидности по собственной 9-балльной шкале у 792 мужчин и 194 женщин с ОКС, подвергшихся ЧКВ. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречались такие компоненты коморбидности, как СД, АГ, ожирение, анемия, ХБП. При этом имеется тенденция к более частому выявлению тромбоцитопении у мужчин.

Женский пол ассоциировался с 2-кратным увеличением риска выявления выраженной коморбидности (20,6% против 10,1%, p=0,001), тогда как мужской пол – с минимальной коморбидностью (40,8% против 22,7%, p=0,0001). Большинство больных как женского, так и мужского пола имели умеренную коморбидность: 56,7 и 49,1% соответственно. В среднем женщины оказались старше мужчин на 5 лет (p<0,001) в каждой из подгрупп коморбидности, при этом риск по шкале GRACE не имел достоверных гендерных различий (табл. 2).

Как видно из табл. 3, в большинстве подгрупп, сформированных по наличию или отсутствию упомянутых выше 9 заболеваний, женский пол ассоциировался с повышением больничной летальности. Особое внимание следует обратить на то, что низкий риск по шкале GRACE одинаково редко ассоциировался с летальным исходом как у мужчин, так и у женщин. Однако при высокой оценке ( $\geq 140$  баллов) по шкале GRACE риск смерти женщин в сравнении с мужчинами возрастал в 3 раза (ОШ 3,4 при 95% ДИ от 1,4 до 8,2; p=0,009). Примечательно также, что среди 87 мужчин с периферическим атеросклерозом регистрировалась достаточно высокая летальность – 5,8%, что в 3 раза выше, чем у мужчин без периферического атеросклероза (ОШ 3,8 при 95% ДИ от 1,3 до 11,2; p=0,009). Среди 30 женщин с периферическим атеросклерозом не было ни одного летального исхода.

С увеличением тяжести коморбидности (от минимальной до выраженной) существенно увеличивается больничная летальность: 0,5; 3,0 и 8,3% соответственно ( $\chi^2=20,9$ ; p<0,0001). При этом только у мужчин по-

лучены достоверные данные о влиянии коморбидности на прогноз: 0,6; 1,8 и 8,8% соответственно ( $\chi^2=21,6$ ; p<0,0001), тогда как у 44 женщин с минимальной коморбидностью не было ни одного случая смерти в стационаре, а наличие умеренной (n=110) и выраженной коморбидности (n=40) было связано с одинаково высокой частотой смертельных исходов – 7,3 и 7,5% соответственно (рис. 1). Следует отметить, что при умеренной коморбидности женский пол в сравнении с мужским ассоциируется с 4-кратным повышением риска смерти в стационаре (ОШ 4,3 при 95% ДИ от 1,5 до 12,1; p=0,003).

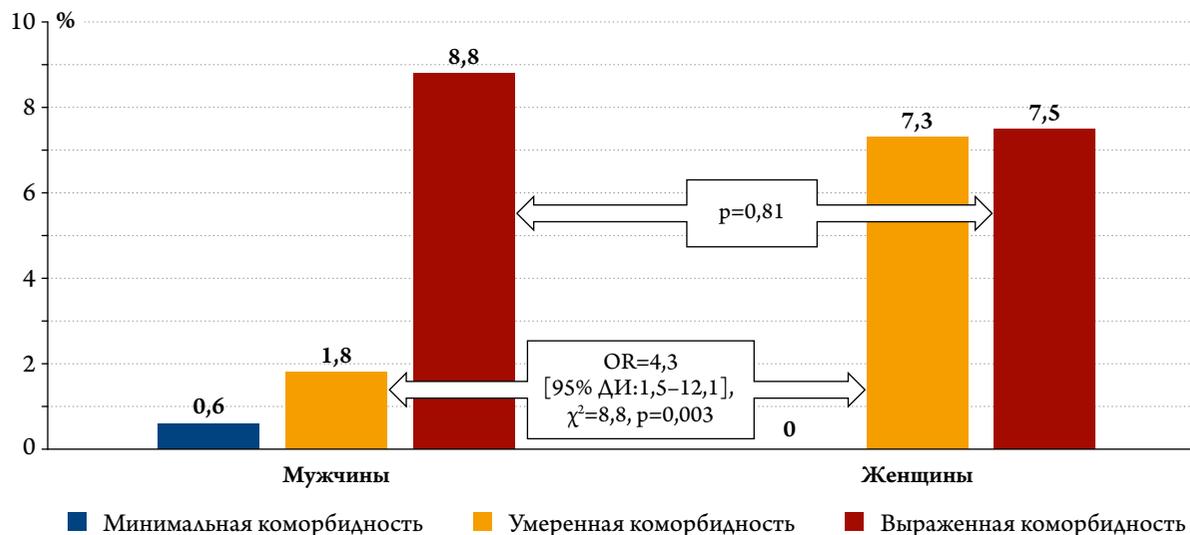
Нами установлено, что даже несердечно-сосудистая коморбидность отрицательно влияла на больничный прогноз. Так, наличие у пациента 2 и более заболеваний (СД,

**Таблица 3.** Больничная летальность (n (%)) у мужчин и женщин в группах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия заболеваний, вошедших в оценку коморбидности

Компонент	Мужчины n=792	Женщины n=194	P	
Сахарный диабет	Нет	10 (1,5)	7 (5,0)	0,008
	Да	6 (5,3)	4 (7,4)	0,58
Фибрилляция предсердий	Нет	11 (1,5)	8 (4,4)	0,01
	Да	5 (10,2)	3 (23,1)	0,22
Перенесенный инсульт в анамнезе	Нет	12 (1,6)	10 (5,4)	0,002
	Да	4 (12,5)	1 (14,3)	0,89
Артериальная гипертензия	Нет	1 (0,5)	0	0,72
	Да	15 (2,5)	11 (6,5)	0,01
Ожирение	Нет	13 (2,2)	9 (7,8)	0,002
	Да	3 (1,5)	2 (2,5)	0,54
Периферический атеросклероз	Нет	11 (1,6)	11 (6,7)	0,0002
	Да	5 (5,8)	0	0,19
Анемия	Нет	11 (1,6)	5 (3,4)	0,15
	Да	5 (4,8)	6 (12,8)	0,08
Тромбоцитопения	Нет	12 (1,9)	11 (6,6)	0,001
	Да	4 (2,5)	0	0,40
ХБП со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле СКД-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Нет	11 (1,8)	3 (2,4)	0,63
	Да	5 (2,8)	8 (11,3)	0,006
Риск смерти в стационаре по шкале GRACE ( $\geq 140$ баллов)	Нет	4 (0,8)	1 (0,8)	0,94
	Да	12 (4,3)	10 (13,2)	0,009

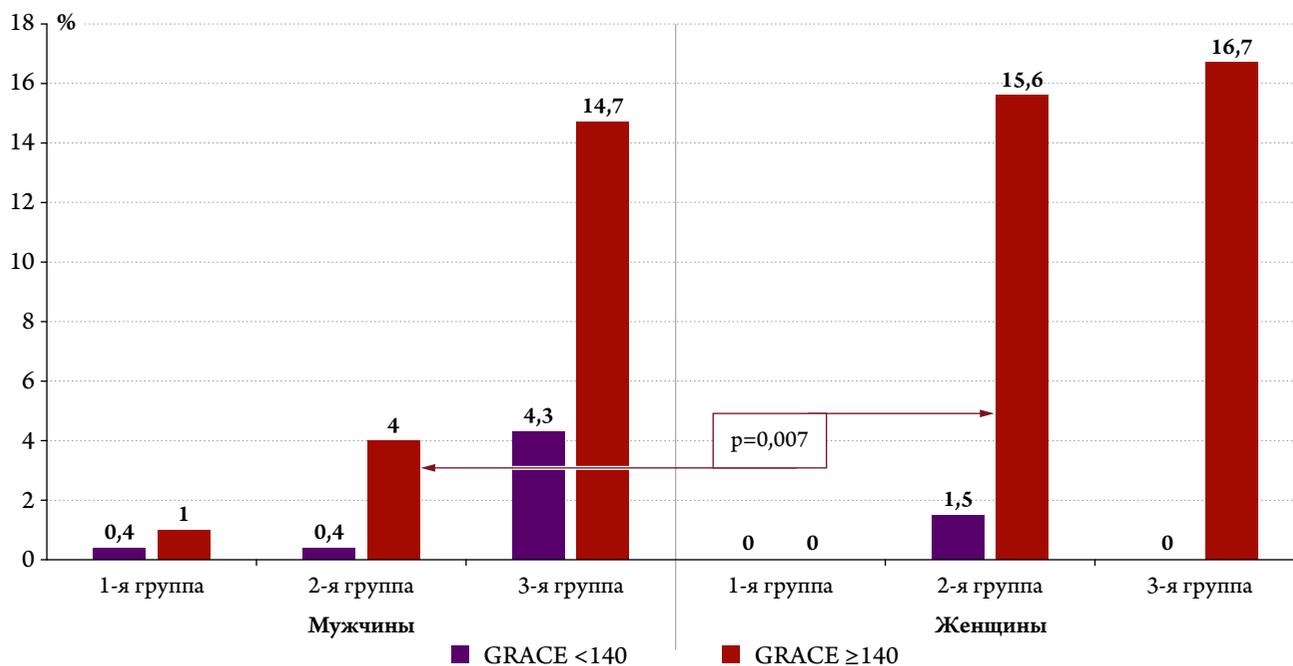
Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ХБП – хроническая болезнь почек.

**Рисунок 1.** Больничная летальность (%) у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, в зависимости от выраженности коморбидного фона



ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 2.** Больничная летальность (%) в зависимости от пола, риска по шкале GRACE и выраженности коморбидного фона у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству



1-я группа – пациенты с минимальной коморбидностью (не более одного заболевания), 2-я группа – пациенты с умеренной коморбидностью (2–3 заболевания), 3-я группа – пациенты с выраженной коморбидностью (4 заболевания и более).

тромбоцитопении, анемии, ожирения, ХБП) приводило к повышению больничной летальности от 1,7 до 5,2% (ОШ 3,1 при 95% ДИ от 1,5 до 6,7; p=0,002). При этом эта связь сохранялась как для мужчин, так и для женщин в равной степени.

Установлено (рис. 2), что как у мужчин (n=323), так и у женщин (n=44) с минимальной коморбидностью даже высокий риск по шкале GRACE (≥140 баллов) не ас-

социировался с повышением больничной летальности, а частота смерти в стационаре была минимальной (0% у женщин, 1% у мужчин). При этом в подгруппе пациентов, характеризующихся умеренной и выраженной коморбидностью, оценка по шкале GRACE ≥140 баллов у мужчин приводила к 6-кратному повышению риска смерти в стационаре (ОШ 6,0 при 95% ДИ от 1,7 до 21,9; p=0,002), у женщин – к 16-кратному (ОШ 16,2

Таблица 4. Результаты анализа выживаемости с помощью регрессии Кокса

Показатель	B	SE	Коэффициент Вальда	P	Отношение рисков с 95% доверительным интервалом
Риск по шкале GRACE в баллах	0,033	0,004	61,886	0,0001	1,03 (1,03–1,04)
Коморбидность	0,362	0,122	8,807	0,003	1,44 (1,13–1,82)
Пол (0 – мужской, 1 – женский)	0,888	0,405	4,807	0,028	2,43 (1,1–5,38)

B – коэффициенты в регрессии Кокса; SE – стандартная ошибка для коэффициента регрессии Кокса; коэффициент Вальда – проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск смертельного исхода, связанный с данной переменной, равен единице.

при 95% ДИ от 2,0 до 130,4;  $p=0,0006$ ). Следует также отметить, что среди 40 женщин с выраженной коморбидностью у 22 (55%) имелась низкая оценка по шкале GRACE (<140 баллов), что ассоциировалось с отсутствием летальности, тогда как у 80 мужчин этой категории летальность оказалась высокой (4,3%). В условиях умеренной коморбидности были получены достоверные гендерные различия в прогностической ценности шкалы GRACE (рис. 2).

Заключительным этапом настоящего исследования нами выполнен регрессионный анализ выживаемости Кокса (табл. 4).

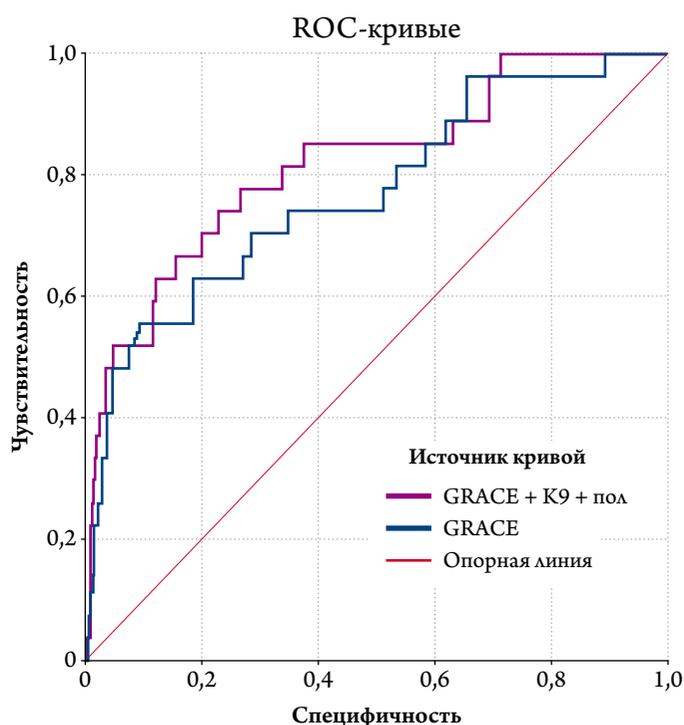
На рис. 3 отражены ROC-кривые, полученные по результатам регрессионного анализа выживаемости Кокса, шкалы GRACE и модифицированной модели риска с учетом коморбидности и пола (GRACE+K9+пол). У модифицированной модели GRACE площадь под ROC-кривой с 95% ДИ оказалась больше: 0,82 (0,73–0,91) против 0,77 (0,67–0,77).

Таким образом, в настоящем исследовании получены достоверные доказательства важности гендерного подхода в оценке коморбидности у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ.

## Обсуждение

В настоящем исследовании женщины с ОКС были старше и, как следствие, чаще имели коморбидность, что соответствует данным других исследований [11, 14, 15]. При этом у больных со стабильной ИБС большинство данных свидетельствуют об отсутствии гендерных различий по распространенности коморбидности [16]. При сравнении частоты отдельных нозологий выявлено, что у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречались СД, АГ, ожирение, анемия, ХБП. В исследовании VIRGO женщины с ОКС чаще имели дислипидемию, АГ, СД, хроническую обструктивную болезнь легких, ХБП, заболевания щитовидной железы, инсульт/транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, тогда как мужчины чаще имели ИМ, ЧКВ или коронарное шунтирование в анамнезе [17]. Сходные результаты получены и в другом крупном исследовании [11]. По данным L. Worrall-Carter и соавт. (2016), у женщин с ОКС чаще встречались АГ, аритмия и хроническая

Рисунок 3. ROC-кривые, полученные по результатам регрессионного анализа выживаемости Кокса, шкалы GRACE и модифицированной модели риска с учетом коморбидности и пола (GRACE+K9+пол)



сердечная недостаточность (ХСН), тогда как у мужчин – периферический атеросклероз [18]. В российской популяции у женщин с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) чаще имелись АГ, стенокардия в анамнезе, ХСН, СД, гиперхолестеринемия, ФП, у мужчин – реваскуляризация миокарда в анамнезе и курение [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что женщины имеют более широкий спектр коморбидности, которая зачастую может инициировать и приводить к более быстрому прогрессированию и неблагоприятному течению атеросклероза. В то же время мужчины чаще имеют «последствия» атеросклероза в виде перенесенного кардиоваскулярного заболевания или реваскуляризации миокарда. Различия между данными приведенных исследований и собственными результатами были, скорее всего, обусловлены особенностью выборки в способах оценки компонентов коморбидности и не носят принципиального характера.

Кроме того, в выполненном нами исследовании выявлена прямая зависимость выраженности коморбидности с больничной летальностью. В настоящее время имеется большое количество исследований, показавших неблагоприятное влияние коморбидности на больничный прогноз у больных с ОКС [4, 5, 7]. Для больных, подвергшихся ЧКВ, вклад отдельных компонентов коморбидности (СД, дисфункция почек, систолическая дисфункция миокарда) считается доказанным [13, 19, 20]. Комплексная же оценка коморбидности и ее прогностическая роль у пациентов, подвергшихся экстренному ЧКВ, были изучены в гораздо меньшем количестве работ. В исследовании М. Singh и соавт. (2008) коморбидность оценивалась по шкалам Mayo Clinic Risk Score (MCRS – возраст, ургентное/срочное ЧКВ, ХСН III–IV функционального класса по NYHA, многососудистое поражение коронарных артерий (КА), тромбоз в любом сегменте, средняя/выраженная дисфункция почек, шок перед ЧКВ, стеноз  $\geq 70\%$  левой КА) и специфическому индексу ИБС (coronary artery disease specific index – индекс CAD) – курение, АГ, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, СД, СД с осложнениями, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз периферических артерий, опухоль/лимфома/лейкемия, рак с метастазами, средняя/выраженная дисфункция почек [21]. Показатель С-статистики шкалы MCRS для развития сердечно-сосудистых осложнений на больничном этапе составил 0,78. Добавление к шкале MCRS параметров шкалы CAD не увеличило силу первой [21]. Таким образом, авторами данного исследования была показана прогностическая значимость для больничного этапа только сердечно-сосудистой патологии и течения самого индексного события, в выполненном нами исследовании учитывалась и несердечно-сосудистая коморбидность. J. Potts и соавт. (2018) был проведен анализ данных 6 601 526 ЧКВ [22]. Коморбидность оценивалась по шкале Charlson. После уравнивания групп по ряду параметров увеличение коморбидности независимо ассоциировалось с больничной летальностью, развитием других осложнений, длительностью и стоимостью госпитализации. Риск смерти у больных с 1 баллом по шкале Charlson возрастал в 1,19 раза, с 2 баллами – в 1,5 раза, с 3 баллами и более – в 2 раза и более [22].

Настоящая работа продемонстрировала более высокую больничную летальность у женщин. О независимой прогностической значимости пола в настоящее время мнения противоречивы. Одними исследователями худший прогноз у женщин с ОКС был объяснен их старшим возрастом, коморбидностью и отличиями в лечении [14, 18, 23]. Другими же исследователями, напротив, была выявлена независимая прогностическая роль женского пола [24]. Интересными являются данные о независимом

негативном влиянии женского пола на прогноз в зависимости от возраста. Так, в исследовании S. Khera и соавт. (2015), включившем 632 930 пациентов с ИМпСТ моложе 60 лет, показано, что у женщин больничный прогноз хуже, чем у мужчин, причем вне зависимости от проведения реваскуляризации миокарда [9]. В работе E. Senko и соавт. (2018) было выявлено, что у женщин с ИМпСТ моложе 60 лет краткосрочный риск (30 дней) смерти больше, чем у мужчин. Для других возрастных категорий таких данных получено не было [25]. У пациентов, подвергшихся ЧКВ, также были получены противоречивые данные о независимой прогностической роли пола. В крупном исследовании J. Potts и соавт. (2018) женский пол являлся независимым предиктором летального исхода на госпитальном этапе после ЧКВ [11], как и в крупном мета-анализе, выполненном в 2018 г. [26]. Однако в ряде исследований независимая связь женского пола с больничной летальностью после экстренного ЧКВ не доказана [27–29].

Исследований, посвященных комплексной оценке роли коморбидности в зависимости от пола в развитии ранних осложнений после ЧКВ, нами не найдено. Основной целью настоящей работы явилось не сравнение больничной летальности у мужчин и женщин, а изучение гендерных особенностей влияния коморбидности на течение ОКС после ЧКВ для оценки возможности применения полученных данных в практической деятельности. При этом мы исключили пациентов старше 70 лет с целью снижения вероятности влияния возраста на выбор стратегии и объема лечения в госпитальный период наблюдения. Независимо от подгруппы коморбидности (минимальной, умеренной или выраженной) женщины оказались старше мужчин в среднем на 5 лет. При этом больничная летальность в подгруппе минимальной коморбидности была крайне низкой у 323 (0,6%) мужчин, а в подгруппе 44 женщин не было ни одного летального исхода. В подгруппе выраженной коморбидности летальность была одинаково высокой у мужчин и у женщин (8,8 и 7,5% соответственно). Таким образом, несмотря на то что разница в возрасте около 5 лет между мужчинами и женщинами регистрировалась во всех подгруппах коморбидности, только при умеренной коморбидности (наличие 2–3 заболеваний) женский пол ассоциировался с 4-кратным повышением риска летального исхода.

Финальным моментом проведенного исследования явилась попытка улучшения прогностической значимости модели GRACE при помощи добавления коморбидности и пола. В основу этой идеи легли данные о негативной прогностической роли женского пола и коморбидности, а также их взаимопопонижающего эффекта. Так, собственные данные показали, что у 44 женщин с минимальной коморбидностью в 30% случаев регистрировался высокий риск по шкале GRACE ( $\geq 140$  баллов),

при этом не было ни одного летального исхода в стационаре, тогда как наличие даже умеренной коморбидности многократно ухудшало больничный прогноз. Сходных модификаций шкалы GRACE в источниках литературы не найдено. Однако существует исследование, оценивающее добавление пола к шкале GRACE, которое не обеспечило значимого увеличения прогностической мощности данной модели у пациентов с ИМпСТ [30]. Авторы другого исследования пришли к выводу, что шкала GRACE не требует интеграции пола, поскольку не было выявлено значимого взаимодействия между компонентами шкалы GRACE и полом пациентов [31]. Возможно, эти отличия обусловлены выборками пациентов – в приведенных исследованиях значимость данной модификации шкалы GRACE оценивалась только у пациентов с ИМпСТ. По поводу совместной оценки шкалы GRACE с коморбидностью найдены противоречивые данные. Так, в одном исследовании добавление к шкале GRACE индекса коморбидности Charlson приводило к значительному улучшению прогностической значимости первой (наблюдение через 6 мес) [32]. По данным другого исследования, добавление индекса коморбидности Charlson к шкале GRACE достоверно не увеличивало

прогностическую значимость последней для долгосрочного периода [33]. Данные настоящего исследования показали целесообразность модификации шкалы GRACE для оценки риска смерти после ЧКВ в госпитальный период лечения больных с ОКС.

### Заключение

В настоящем исследовании выявлены гендерные особенности при прогнозировании риска смерти в стационаре у коморбидных пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, что диктует необходимость в пересмотре существующих подходов в стратификации риска.

*Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Статья поступила 05.05.20**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Information on the causes of death in the Russian Federation. Av. at: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/2019/demo/edn12-19.htm](https://rosstat.gov.ru/free_doc/2019/demo/edn12-19.htm). [Russian: Федеральная служба Государственной статистики. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации. Доступно на: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/2019/demo/edn12-19.htm](https://rosstat.gov.ru/free_doc/2019/demo/edn12-19.htm)]
2. Staroverov I.L., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu., Komarov A.L., Konstantinova E.V., Panchenko E.P. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with st segment elevation (STEMI). Eurasian heart journal. 2020;1(30):4–77. [Russian: Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константинова Е.В., Панченко Е.П. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКпСТ). Евразийский кардиологический журнал. 2020;1(30):4-77]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
3. Alieva M.G. Risk stratification, registers and prognostic scales in acute coronary syndrome. South of Russia: ecology, development. 2017;12(3):159–65. [Russian: Алиева М.Г. Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме. Юг России: экология, развитие. 2017;12(3):159-65]
4. Ofori-Asenso R, Zomer E, Chin KL, Markey P, Si S, Ademi Z et al. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2019;9(3):250–61. DOI: 10.21037/cdt.2019.04.06
5. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. Heart. 2014;100(4):288–94. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304588
6. Goldberg R, Chen H-Y, Saczynski J, McManus DD, Lessard D, Yarbelski J et al. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective. Clinical Epidemiology. 2013;5:439–48. DOI: 10.2147/CLEP.S49485
7. Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., German A.I., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. Russian Cardiology Bulletin. 2018;13(2):59–65. [Russian: Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Герман А.И., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиологический вестник. 2018;13(2):59-65]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin201813259
8. Zykov M.V., Kashtalap V.V., Poltaranina V.A., Dyachenko N.V., Lukuanchenko I.V., Kosmachyova E.D. Predictive importance of comorbidity in patients with myocardial infarction and different strategy of treatment. Medical alphabet. 2019;2(30):33–6. [Russian: Зыков М.В. Кашталап В.В., Полтаранина В.А., Дьяченко Н.В., Лукьянченко И.В., Космачева Е.Д. Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения. Медицинский алфавит. 2019;2(30):33-6]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-33-36
9. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(18):1961–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.865
10. Shehab A, Bhagavathula AS, Alhabib KF, Ullah A, Suwaidi JA, Almahmeed W et al. Age-Related Sex Differences in Clinical Presentation, Management, and Outcomes in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: Pooled Analysis of 15 532 Patients From 7 Arabian Gulf Registries. Journal of the American Heart Association. 2020;9(4):e013880. DOI: 10.1161/JAHA.119.013880
11. Potts J, Sirker A, Martinez SC, Gulati M, Alasnag M, Rashid M et al. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: Insights from 6.6 million PCI procedures in the

- United States. PLOS ONE. 2018;13(9):e0203325. DOI: 10.1371/journal.pone.0203325
12. Roffi M, Andreotti F, Vax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. Working group of the European society of cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2016;21(3):9–63. [Russian: Roffi M., Andreotti F., Vax JJ., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P. и др. Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC). Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;21(3):9–63]
  13. Erlich A.D., Barbarash O.L., Kashtalal V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non st-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (record-3 registry data). Complex problems of cardiovascular diseases. 2016;5(2):75–82. [Russian: Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;5(2):75–82]
  14. Hao Y, Liu J, Liu J, Yang N, Smith SC, Huo Y et al. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome: Findings From the CCC Project. Circulation. 2019;139(15):1776–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037655
  15. Barbarash O.L., Kashtalal V.V., Bykova I.S., Erlich A.D., Gratsiansky N.A. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST elevation acute coronary syndrome patients (by the Russian registry of acute coronary syndrome “RECORD-3”. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(6):122–31. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Быкова И.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3»). Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):122–31]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-122-131
  16. Sumin A.N., Korok E.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Comorbidities in patients with ischemic heart disease: gender differences. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):622–9. [Russian: Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):622–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629
  17. Buchholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D’Onofrio G, Geda M et al. Editor’s Choice—Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2017;6(7):610–22. DOI: 10.1177/2048872616661847
  18. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, Rahman MA. Gender Differences in Presentation, Coronary Intervention, and Outcomes of 28,985 Acute Coronary Syndrome Patients in Victoria, Australia. Women’s Health Issues. 2016;26(1):14–20. DOI: 10.1016/j.whi.2015.09.002
  19. Tyczyński P, Karcz MA, Kalińczuk Ł, Fronczak A, Witkowski A. Editorial Early stent thrombosis. Aetiology, treatment, and prognosis. Advances in Interventional Cardiology. 2014;10(4):221–5. DOI: 10.5114/pwki.2014.46761
  20. Alidzhanova K.G., Rzhetskaya O.N., Sagirov M.A., Gazaryan G.A. Prognostic importance of chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome. Sklifosovsky Journal ‘Emergency Medical Care’. 2017;6(2):132–9. [Russian: Алиджанова Х.Г., Ржевская О.Н., Сагиров М.А., Газарян Г.А. Прогностическое значение хронической болезни почек у больных с острым коронарным синдромом. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2017;6(2):132–9]. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-132-139
  21. Singh M, Rihal CS, Roger VL, Lennon RJ, Spertus J, Jahangir A et al. Comorbid conditions and outcomes after percutaneous coronary intervention. Heart. 2008;94(11):1424–8. DOI: 10.1136/hrt.2007.126649
  22. Potts J, Kwok CS, Ensor J, Rashid M, Kadam U, Kinnaird T et al. Temporal Changes in Co-Morbidity Burden in Patients Having Percutaneous Coronary Intervention and Impact on Prognosis. The American Journal of Cardiology. 2018;122(5):712–22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.05.003
  23. Soeiro A de M, Silva PGM de B e, Roque EA de C, Bossa AS, Biselli B, Leal T de CAT et al. Prognostic Differences between Men and Women with Acute Coronary Syndrome. Data from a Brazilian Registry. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(5):648–53. DOI: 10.5935/abc.20180166
  24. Ubrich R, Barthel P, Haller B, Hnatkova K, Huster KM, Steger A et al. Sex differences in long-term mortality among acute myocardial infarction patients: Results from the ISAR-RISK and ART studies. PLOS ONE. 2017;12(10):e0186783. DOI: 10.1371/journal.pone.0186783
  25. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G et al. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age. JAMA Internal Medicine. 2018;178(5):632–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0514
  26. Guo Y, Yin F, Fan C, Wang Z. Gender difference in clinical outcomes of the patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018;97(30):e11644. DOI: 10.1097/MD.00000000000011644
  27. Malik AH, Shetty S, Malik S, Aronow W. Sex differences in outcomes and revascularization strategies in STEMI: a propensity matched analysis of contemporary data. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(11):1223. DOI: 10.1016/S0735-1097(20)31850-7
  28. Kanic V, Vollrath M, Naji FH, Sinkovic A. Gender Related Survival Differences in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary PCI. International Journal of Medical Sciences. 2016;13(6):440–4. DOI: 10.7150/ijms.15214
  29. Kim H-L, Jang J-S, Kim M-A, Seo J-B, Chung W-Y, Kim S-H et al. Gender differences of in-hospital outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. Medicine. 2019;98(20):e15557. DOI: 10.1097/MD.00000000000015557
  30. de-Miguel-Balsa E, Latour-Pérez J, Baeza-Román A, Amorós-Verdú C, Fernández-Lozano JA, the ARIAM-SEMICYUC group. GRACE Score Validation in Predicting Hospital Mortality: Analysis of the Role of Sex. Journal of Women’s Health. 2017;26(5):420–5. DOI: 10.1089/jwh.2016.5940
  31. Gong IY, Goodman SG, Brieger D, Gale CP, Chew DP, Welsh RC et al. GRACE risk score: Sex-based validity of in-hospital mortality prediction in Canadian patients with acute coronary syndrome. International Journal of Cardiology. 2017;244:24–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.055
  32. Erickson SR, Cole E, Kline-Rogers E, Eagle KA. The Addition of the Charlson Comorbidity Index to the GRACE Risk Prediction Index Improves Prediction of Outcomes in Acute Coronary Syndrome. Population Health Management. 2014;17(1):54–9. DOI: 10.1089/pop.2012.0117
  33. Hautamäki M, Lyytikäinen L-P, Mahdiani S, Eskola M, Lehtimäki T, Nikus K et al. The association between charlson comorbidity index and mortality in acute coronary syndrome – the MADDEC study. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2020;54(3):146–52. DOI: 10.1080/14017431.2019.1693615