

Бражник В. А.^{1,2}, Минушкина Л. О.², Хасанов Н. Р.³,
Космачева Е. Д.⁴, Чичкова М. А.², Эрлих А. Д.⁵, Затейщиков Д. А.^{1,2}

¹ ГБУЗ «ГКБ № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁵ ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

<i>Цель</i>	Создание модели оценки риска развития инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца и госпитализированных в стационары, включенные в сосудистую программу.
<i>Материал и методы</i>	В исследование были включены 1803 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) из 4 учреждений Москвы, Казани, Астрахани и Краснодара, на базе которых реализована сосудистая программа. Средний возраст больных составил 64,9±12,78 года, 62,1% – мужчины. Больные наблюдались в течение 1 года после выписки. Внешнюю валидацию полученной прогностической модели проводили на когорте пациентов с ОКС, включенных в исследование РЕКОРД-3.
<i>Результаты</i>	Всего за время наблюдения зарегистрировано 42 ишемических инсульта. Риск развития ишемического инсульта был ассоциирован с наличием у больных мерцательной аритмии (отношение шансов – ОШ 2,640; p=0,037), сахарного диабета (ОШ 2,718; p=0,041), хронической сердечной недостаточности (ОШ 7,049; p=0,011). Протективными факторами были уровень холестерина липопротеинов высокой плотности >1 ммоль/л (ОШ 0,629; p=0,041), проведение чрескожного коронарного вмешательства при индексной госпитализации (ОШ 0,412; p=0,042), применение антикоагулянтов (ОШ 0,670; p=0,049) и достижение целевых значений артериального давления (ОШ 0,604; p=0,023). Разработанная на основе данных регрессионного анализа прогностическая модель обладала хорошей прогностической ценностью (площадь под ROC-кривой 0,780), чувствительность модели 80%, специфичность 64,6%. Диагностическая ценность других шкал оценки риска оказалась несколько ниже – для шкалы GRACE площадь под ROC-кривой – 0,692±0,0245, для CHA ₂ DS ₂ -VASc – 0,708±0,0334. При внешней валидации шкалы на базе данных исследования РЕКОРД-3 диагностическая ценность оказалась ниже, но также была удовлетворительной (площадь под ROC-кривой 0,651), чувствительность модели 78,9%, специфичность – 52,3%.
<i>Заключение</i>	В результате проведенного нами исследования была разработана простая клиническая шкала, которая, возможно, позволит выявлять группы риска развития инсульта точнее, чем это можно сделать с использованием стандартных шкал.
<i>Ключевые слова</i>	Острый коронарный синдром; инсульт; реваскуляризация; шкала риска
<i>Для цитирования</i>	Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Khasanov N. R., Kosmacheva E. D., Chichkova M. A., Erlich A. D. et al. The Risk of Developing Ischemic Stroke in Patients After Exacerbation of Ischemic Heart Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):46–53. [Russian: Бражник В. А., Минушкина Л. О., Хасанов Н. Р., Космачева Е. Д., Чичкова М. А., Эрлих А. Д. и др. Риск развития ишемического инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):46–53]
<i>Автор для переписки</i>	Минушкина Лариса Олеговна. E-mail: minushkina@mail.ru

Среди тромботических осложнений у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца (ИБС), ишемические инсульты составляют отдельную проблему, ассоциируясь с выраженной инвалидизацией и высокой смертностью. Частота данного осложнения в регистре GRACE составила примерно 0,34% за 2 нед после индексного события [1], а при двухлетнем наблюдении может достигать 3% [2]. Из факторов риска (ФР) развития инсульта прогностически значимыми были возраст, пол, этническая принадлежность, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД),

уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), наличие сахарного диабета (СД), курение, прием антигипертензивных, гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов [3], а также факторы, входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc [4].

В то же время валидированные данные, касающиеся риска развития инсульта у перенесших обострение ИБС больных российской популяции, отсутствуют.

Цель исследования: создание модели оценки риска развития инсульта у больных, перенесших обострение

ИБС и госпитализированных в стационары, включенные в сосудистую программу.

Материал и методы

Представленная работа основана на результатах инициативного открытого наблюдательного многоцентрового исследования, организованного кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Для данного анализа использованы данные исследования ОРАКУЛ II, в которое включались больные с острым коронарным синдромом (ОКС), имевшие показания к проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в связи с индексным эпизодом. Критерием невключения пациента в исследование было отсутствие возможности контакта с пациентом после выписки. Все пациенты при включении подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В период 2014–2017 гг. в исследование были включены 1803 больных из 4 учреждений Москвы, Казани, Астрахани и Краснодара, на базе которых в соответствии с федеральным проектом «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» были созданы специализированные сосудистые отделения. Подробно критерии включения пациентов в исследование были описаны нами ранее [5].

Проведение исследования одобрено решением заседания Этического комитета ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» (с 2015 г «Центральная государственная медицинская академия») Управления делами Президента РФ (протокол № 14/14 от 20.10.2014).

Информацию о неблагоприятных исходах заболевания получали при контрольных осмотрах или телефонных контактах, проводившихся на 25, 90, 180 и 360-й дни от момента включения. В качестве первичной конечной

точки рассматривали смерть от любой причины, причину которой верифицировали по результатам аутопсии (если она проводилась), данным выписок, амбулаторных карт и другой медицинской документации. В данном фрагменте исследования проанализированы все случаи инсультов. Тип инсульта верифицировали по данным медицинской документации и данных визуализирующих исследований (при их наличии).

Внешнюю валидацию полученной прогностической модели проводили на когорте пациентов, включенных в исследование РЕКОРД-3 [6]. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Пациенты двух когорт были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. Среди включенных в наше исследование в 2014 г. была больше доля больных, имевших ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), существенно больше доля больных, получивших ЧКВ в связи с индексным событием, больше больных с мерцательной аритмией (МА) и получающих антикоагулянты.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов статистических программ SPSS 23.0, MedCalc 19.0,3 и STATA 14.0. После проведения оценки распределения протяженных переменных для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Дискретные величины сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Анализ чувствительности для выявления различий между центрами в рамках многоцентрового исследования проводили методом регрессии с помощью статистического пакета программ STATA 14.0. Оценку независимости влияния клинических показателей проводили методом логистической регрессии. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	ОРАКУЛ II	РЕКОРД-3	p
Всего больных	1803	2370	–
Мужчины	1120 (62,1%)	1440 (60,8%)	0,393
Возраст при включении, годы	64,9±12,78	64,2±11,963	0,069
ИМТ, кг/м ²	28,5±4,94	28,96±5,078	0,330
ОКСпST	682 (37,8%)	821 (34,6%)	0,032
ИМ в анамнезе	529 (29,3%)	781 (33%)	0,01
АГ в анамнезе	1584 (87,9%)	2035 (86%)	0,072
Инсульт в анамнезе	213 (11,8%)	165 (7%)	0,0001
ХСН до настоящей госпитализации	907 (50,3%)	1129 (48%)	0,141
Сахарный диабет	410 (22,7%)	446 (19%)	0,003
Курение	498 (27,6%)	647 (27,0%)	0,666
Мерцательная аритмия	311 (17,2%)	313 (13%)	0,0002
Терапия антикоагулянтами	137 (7,6%)	122 (5%)	0,0005
ЧКВ при индексной госпитализации	1013 (56,2%)	680 (31,3%)	<0,0001

ИМТ – индекс массы тела; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

включены в многофакторный анализ. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ клинической ценности, диагностической точности тестируемых шкал проводился путем построения характеристических кривых (receiver operator characteristic curve, ROC-кривых) для каждого диагностического критерия и вычисления площади под этими кривыми (area under curve, AUC). Для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывали чувствительность и специфичность. Для всех видов анализов значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Наблюдение продолжалось в течение 1 года (медиана срока наблюдения 366 дней). В результате наблюдения было зарегистрировано 228 случаев смерти (144 коронарные смерти, 14 – смертей от инсульта, 25 – от декомпенсации сердечной недостаточности, 6 – от тромбоэмболии легочной артерии). Было зафиксировано 158 повторных нефатальных эпизодов ОКС. Всего в течение периода наблюдения в исследовании ОРАКУЛ II было зарегистрировано 45 инсультов – 42 ишемических и 3 геморрагических: 20 инсультов произошли в пе-

Таблица 2. Клиническая характеристика больных в зависимости от исхода: развития ишемического инсульта или без него

Показатель	Больные без инсульта (n=1761)	Больные с ишемическим инсультом (n=42)	p
Мужчины/женщины	1096 (62,2%)/665 (37,8%)	24 (57,1%)/18 (42,9%)	0,754
Возраст на момент включения в исследование, годы	64,72±12,765	70,98±11,889	0,002
Возраст 75 лет и старше	480 (27,3%)	15 (35,7%)	0,228
ИМТ, кг/м ²	28,52±4,941	26,64±4,463	0,024
ОКСпST	587 (33,4%)	16 (38,1%)	0,204
Анамнез ИБС	1265 (72,0%)	34 (81,0%)	0,199
Анамнез ИМ	516 (29,3%)	13 (31,0%)	0,879
АГ	1539 (87,6%)	42 (100%)	0,015
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	1100 (71,5%)	15 (35,7%)	0,001
Мерцательная аритмия	295 (16,8%)	16 (38,1%)	0,001
Анамнез инсульта	208 (11,8%)	5 (11,9%)	0,897
Сахарный диабет	402 (23,0%)	8 (19,0%)	0,551
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	525 (29,8%)	15 (35,7%)	0,024
Аортальный стеноз	101 (5,7%)	3 (7,1%)	0,622
ХСН до индексной госпитализации	870 (49,6%)	35 (83,3%)	0,0001
Атеросклероз периферических артерий	445 (25,5%)	20 (47,6%)	0,001
Атеросклероз БЦА	343 (19,5)	19 (45,2)	0,0052
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	140 (7,95)*	4 (9,52)*	0,8016
Курение	488 (28,1%)	10 (23,8%)	0,304
Употребление алкоголя	797 (46,1%)	19 (45,2%)	0,915
ОСН II–IV класса по Killip	382 (21,7%)	16 (38,1%)	0,001
Рецидив ОКС в период госпитализации	20 (1,7%)	3 (8,1%)	0,021
Эпизоды тяжелой ишемии в течение госпитализации	125 (7,4%)	3 (7,5%)	0,008
ХБП	641 (36,8%)	27 (64,3%)	0,001
Клиренс креатинина, мл/мин при индексной госпитализации	81,94±34,166	67,60±30,909	0,014
Общий холестерин, ммоль/л при индексной госпитализации	5,51±1,436	5,21±1,016	0,132
ХС ЛНП, ммоль/л при индексной госпитализации	3,24±1,524	3,22±0,657	0,926
ХС ЛВП, ммоль/л при индексной госпитализации	1,18±0,505	0,99±0,271	0,031
ХС ЛВП>, 1 ммоль/л при индексной госпитализации	1002 (56,9%)	13 (31,0%)	0,001
Глюкоза при индексной госпитализации	8,06±3,812	7,86±3,847	0,737
Повышение маркеров повреждения миокарда при индексном событии	1504 (87,0%)	29 (69,0%)	0,047
ЧКВ в период индексной госпитализации	997 (56,7%)	15 (35,7%)	0,022
Назначение антиагрегантной терапии на момент выписки из стационара	1654 (94,1%)	38 (90,5%)	0,087
Назначение пероральных антикоагулянтов на момент выписки из стационара	133 (7,6%)	2 (4,7%)	0,02
Назначение статинов на момент выписки из стационара	1555 (88,5%)	35 (83,3%)	0,358

ИМТ – индекс массы тела; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БЦА – брахиоцефальные артерии; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. * – часть пациентов имела сочетанное поражение сонных артерий и артерий нижних конечностей.

риод первичной госпитализации – 10 в первые 9 дней от момента развития ОКС (из них 1 геморрагический), остальные 10 – с 10-го дня до момента выписки из стационара. 14 инсультов были фатальными. Геморрагические инсульты были зарегистрированы на 4, 14 и 50-й дни от момента ОКС; 2 пациентов страдали МА и получали пероральные антикоагулянты, у 1 больного была тяжелая резистентная к лечению артериальная гипертензия (АГ). В дальнейшем мы проанализировали клинические особенности больных, у которых развились ишемические инсульты (n=42). Больные, у которых развился геморрагический инсульт, считались в данном виде анализа больными с благоприятным исходом до момента неблагоприятного исхода, а в дальнейшем получали статус «потеряны для наблюдения». Клиническая характеристика больных, в зависимости от развития у них неблагоприятного исхода «ишемический инсульт», представлена в табл. 2.

Обращает внимание, что больные, перенесшие ишемические инсульты в период наблюдения, были старше, чаще имели АГ и реже хорошо контролировали АД. У этих больных чаще фиксировались нарушения углеводного обмена, отмечалось более выраженное нарушение функции почек, больные чаще имели периферический атеросклероз, МА и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Больные, перенесшие инсульт, реже подвергались ЧКВ при индексной госпитализации и реже получали терапию антикоагулянтами.

Для оценки влияния различных клинических факторов на риск развития инсульта был проведен одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ. Учитывая возможные различия в тактике ведения больных между центрами был проведен анализ чувствительности. Для ряда показателей отличия от референсного центра (Москва) оказались достоверными (Приложение 1). При проведении регрессионного анализа были применены поправочные коэффициенты (Приложение 2). Данные анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3. Факторы, ассоциирующиеся с риском развития инсульта у больных, перенесших обострение ИБС

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Многофакторный анализ (модель с приведением с учетом различий между центрами)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, увеличение на 10 лет	1,512 (от 1,178 до 1,940)	0,015	1,145 (от 0,732 до 1,790)	0,553	1,272 (от 0,536 до 3,547)	0,798
ИМТ, кг/м ²	0,921 (от 0,860 до 0,986)	0,018	0,968 (от 0,569 до 1,645)	0,996	0,978 (от 0,526 до 1,848)	0,886
АГ	4,47 (от 0,02 до 44,69)	0,877	–	–	–	–
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	0,33 (от 0,17 до 0,63)	0,001	0,604 (от 0,214 до 0,906)	0,023	0,687 (от 0,294 до 0,928)	0,028
Мерцательная аритмия	3,04 (от 1,61 до 5,75)	0,001	2,640 (от 1,532 до 5,057)	0,037	2,202 (от 1,367 до 4,986)	0,039
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	2,68 (от 1,16 до 6,17)	0,02	2,718 (от 1,473 до 6,237)	0,041	2,689 (от 1,246 до 8,334)	0,047
ХСН до настоящей госпитализации	5,08 (от 2,24 до 11,49)	0,001	7,049 (от 1,557 до 31,913)	0,011	5,967 (от 1,023 до 28,443)	0,022
ОСН II–IV класса по Killip при поступлении	3,04 (от 1,52 до 6,07)	0,002	2,447 (от 0,911 до 6,569)	0,076	1,998 (от 0,869 до 4,998)	0,098
Атеросклероз периферических артерий	2,65 (от 1,43 до 4,91)	0,002	1,465 (от 0,510 до 4,211)	0,476	1,888 (от 0,635 до 3,297)	0,121
Рецидив ОКС в период индексной госпитализации	1,017 (от 0,31 до 3,34)	0,978	–	–	–	–
ХБП	3,09 (от 1,63 до 5,85)	0,001	2,013 (от 0,685 до 5,914)	0,221	2,013 (от 0,685 до 5,914)	0,221
Клиренс креатинина при индексной госпитализации	0,985 (от 0,973 до 1,027)	0,103	–	–	–	–
ХС ЛВП при индексной госпитализации	0,287 (от 0,092 до 0,890)	0,031	0,645 (от 0,275 до 1,513)	0,314	0,784 (от 0,128 до 2,689)	0,462
ХС ЛВП > 1 ммоль/л при индексной госпитализации	0,324 (от 0,147 до 0,712)	0,005	0,629 (от 0,311 до 0,996)	0,041	0,629 (от 0,311 до 0,996)	0,041
Повышение маркеров повреждения миокарда при индексном событии	1,051 (от 0,244 до 4,525)	0,947	–	–	–	–
ЧКВ при индексной госпитализации	0,418 (от 0,216 до 0,809)	0,01	0,412 (от 0,169 до 0,987)	0,042	0,458 (от 0,124 до 0,898)	0,041
Терапия антикоагулянтами при выписке из стационара	0,746 (от 0,553 до 0,986)	0,047	0,670 (от 0,580 до 0,907)	0,049	0,667 (от 0,546 до 0,928)	0,049

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Шкала определения риска ишемического инсульта после ОКС

Фактор	Баллы
Достижение целевого АД к моменту выписки из стационара	-1
Мерцательная аритмия	+3
Хроническая сердечная недостаточность	+2
Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе	+2
Хроническая болезнь почек	+1
ХС ЛВП > 1 ммоль/л	-1
ЧКВ в связи с индексным событием	-1
Прием антикоагулянтов на момент выписки из стационара	-3

ОКС – острый коронарный синдром; АД – артериальное давление; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

На основе данных регрессионного анализа была построена клиническая модель расчета риска развития инсульта. Коэффициенты регрессии были приведены к целочисленным значениям. Полученные при расчете баллы представлены в (табл. 4).

Полученная диагностическая модель обладала высокой диагностической ценностью. Классификация была адекватной и соответствовала критерию Хосмера–Лемешова (хи-квадрат 2,465; $p=0,789$). Площадь под ROC-кривой составила 0,780 (рис. 1). Чувствительность шкалы составила 80%, специфичность – 64,6%.

Разработанная шкала оценки риска развития инсульта была протестирована на когорте пациентов регистра РЕКОРД-3 (рис. 2). За время наблюдения (1 год) было зарегистрировано 33 инсульта. В базе данных отсутствовали све-

Рисунок 1. ROC-анализ разработанной прогностической шкалы (%)

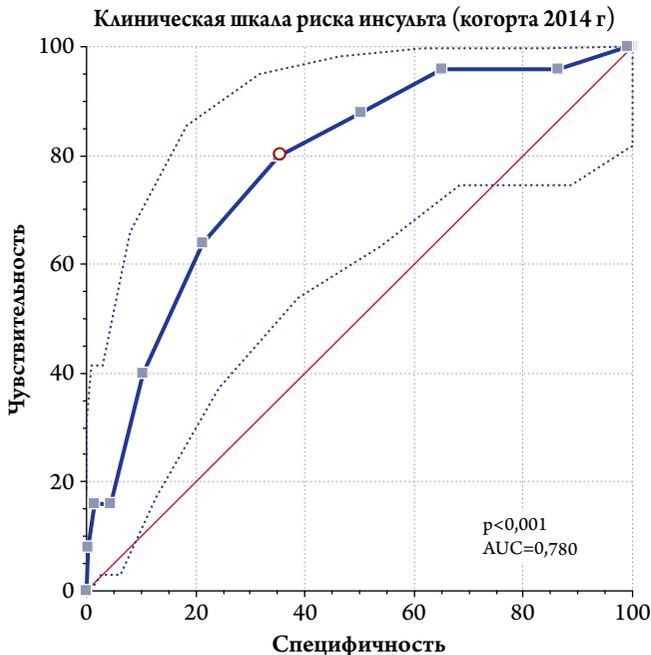
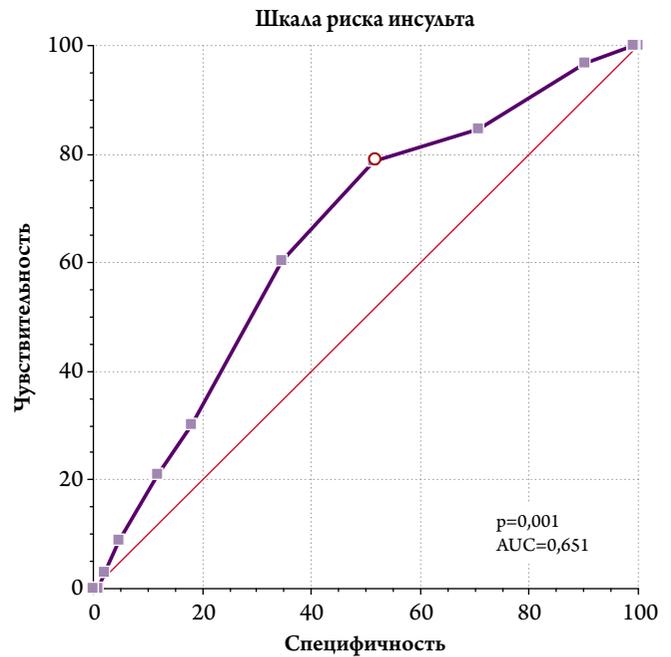


Рисунок 2. Валидация шкалы риска развития инсульта на базе данных регистра РЕКОРД-3 (%)



дения о характере инсульта (геморрагический или ишемический). Кроме того, не было данных об уровне ХС ЛВП. Прогностическая ценность шкалы при этих ограничениях оказалась ниже (площадь под ROC-кривой 0,651), чувствительность модели составила 78,9%, специфичность – 52,3%.

Для оценки риска развития инсульта использовали также количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и GRACE. Сравнение диагностической ценности разных

Рисунок 3. Диагностическая ценность разных шкал оценки риска развития инсульта у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца (%)

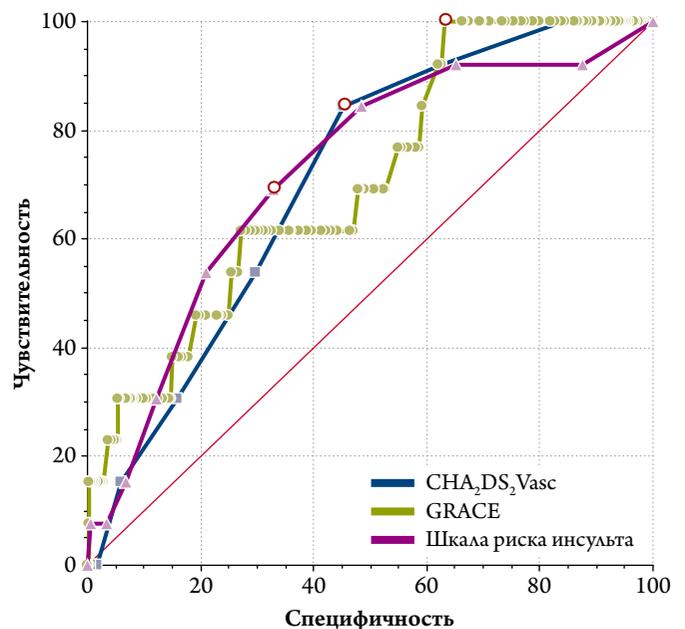


Таблица 5. Диагностическая ценность разных шкал оценки риска развития инсульта

Шкала	Площадь под ROC-кривой	Чувствительность, %	Специфичность, %	p (к шкале риска инсульта)
Шкала риска инсульта	0,780±0,0452	80,0	64,6	–
GRACE	0,692±0,0245	72,2	63,9	0,0838
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,708±0,0334	73,8	42,6	0,2002

шкал проводили с использованием площади под ROC-кривыми (рис. 3). В табл. 5 представлены параметры площади под ROC-кривой, чувствительности и специфичности для всех тестируемых шкал.

Обсуждение

Итак, мы проанализировали клинические предикторы инсульта после перенесенного эпизода ОКС. В нашу прогностическую модель на основании многофакторного регрессионного анализа вошли наличие у больного МА, хронической болезни почек (ХБП), СД и ХСН, которые были ФР, а также достижение больным целевых уровней АД, высокий уровень ХС ЛВП, проведенное при индексной госпитализации ЧКВ и терапия антикоагулянтами, которые были протективными факторами. Следует отметить, что многие из приведенных факторов также демонстрировали ассоциацию с риском развития инсульта ранее, в том числе в исследованиях, включающих больных ОКС. Так, по данным американского регистра, включавшего более 73 тыс. больных, наблюдавшихся в 2008–2011 гг., независимо ассоциированными с риском развития инсульта оказались возраст, женский пол, афроамериканская или испанская расы, ХБП, ХСН, СД и МА. Гиперлипидемия в анамнезе до эпизода ОКС носила протективный характер [2]. В международном многоцентровом исследовании PROMETHEUS, включавшем 19 914 больных с ОКС, в течение 1 года наблюдения было зарегистрировано 244 инсульта (у 1,5% больных). Перенесенные инсульты были одним из факторов, увеличивающих смертность после ОКС. Среди факторов, ассоциированных с развитием инсульта, оказались предшествующая цереброваскулярная болезнь, инфаркт миокарда с подъемом и без подъема ST (меньший риск развития инсульта был у больных нестабильной стенокардией), анамнез АГ, курение, женский пол и возраст. Протективным было назначение статинов при выписке [7]. Такие факторы, как проведение ЧКВ и прием антикоагулянтов, при многофакторном анализе существенно не повлияли на риск развития инсульта, в отличие от данных нашего исследования, в котором проведение ЧКВ при индексной госпитализации было протективным фактором. Анализ данных исследования PROMETHEUS показал, что больные, перенесшие ЧКВ в связи с данным эпизодом ОКС, чаще получают оптимальную медикаментозную терапию – антигипертензивную и антитром-

ботическую. На фоне оптимальной терапии оказались ниже смертность и риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений. Число инсультов также было несколько меньше, хотя достоверных различий не зафиксировано, возможно, в связи с недостаточным объемом выборки [8]. Еще одно исследование показало, что больные, перенесшие ЧКВ, оказываются более приверженными к гиполипидемической терапии и чаще достигают целевых концентраций ХС ЛНП, что также может вносить вклад в снижение риска неблагоприятных исходов [9]. Таким образом, возможным механизмом влияния ЧКВ на риск развития инсульта является большая приверженность больных, перенесших реваскуляризацию, к медикаментозной терапии.

Активно обсуждается значение МА как одного из ФР развития инсульта. В испанском регистре ОКС доля больных с МА составила около 12%, что меньше, чем в нашей группе больных. Риск развития инсульта после ОКС у больных, имевших МА, был в 2 раза выше. Антикоагулянты при этом были назначены только 50% больных МА, что совпадает с нашими данными. Назначение антикоагулянтов оказалось протективным в отношении инсульта. В качестве одного из предикторов риска развития инсульта в исследовании рассматривалась оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc, которая обладала прогностическим значением и у больных МА, и у больных с ОКС, не имевших МА [10].

Значение МА как ФР развития инсульта неоднократно подтверждено при анализе 2 национальных регистров больных ОКС, проведенных в Италии: частота развития инсультов составила 1,7% у больных МА и 0,4% у больных без МА (p=0,04) [11].

В большом мета-анализе, включавшем 14 исследований и более 290 тыс. больных, было показано, что при ОКС впервые выявленная МА является самостоятельным ФР развития инсульта, особенно у больных с ОКСпСТ. Эта ассоциация сохранялась после стандартизации групп по основным ФР, входящим в шкалу CHA₂DS₂-VASc [12].

В нашем исследовании МА была одним из независимых ФР, вошедших в прогностическую модель. Следует отметить, что назначение антикоагулянтов было протективным фактором, равным по значению наличию МА. Это может свидетельствовать о том, что в данной группе больных значительная часть инсультов может носить кардиоэмболический характер.

Приложение 1. Достоверность отличий данных центров Астрахани, Казани и Краснодара от референсного центра (Москва) в анализе чувствительности

Фактор	Астрахань (n=389)	Казань (n=309)	Краснодар (n=141)
Возраст	0,99019	0,77424	0,51144
ИМТ, кг/м ²	0,99955	0,73694	0,51507
Артериальная гипертония	0,33190	0,82335	0,50125
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	0,00966	0,00230	0,29123
Мерцательная аритмия	0,78647	0,79160	0,51649
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	0,01724	0,00037	0,17970
ХСН до настоящей госпитализации	0,00599	0,01596	0,22986
ОСН II–IV класса по Killip при поступлении	0,93469	0,82854	0,46717
Атеросклероз периферических артерий	0,05985	0,01072	0,11570
Рецидив ОКС в период индексной госпитализации	0,98635	0,79463	0,42548
ХБП	0,00985	0,00236	0,22309
Клиренс креатинина при индексной госпитализации	0,99997	0,69472	0,59276
ХС ЛВП при индексной госпитализации	0,87604	0,75746	0,72486
ХС ЛВП >1 ммоль/л при индексной госпитализации	0,81175	0,78046	0,71012
Повышение маркеров повреждения миокарда при индексном событии	0,14159	0,05932	0,09997
ЧКВ при индексной госпитализации	0,87831	0,85006	0,40382
Терапия антикоагулянтами при выписке из стационара	0,06991	0,20884	0,24568

Приложение 2. Поправочные коэффициенты для факторов, входящих в регрессионную модель и используемых при построении финальной регрессионной модели

Фактор	Москва (n=967) Референсный центр	Астрахань (n=389)	Казань (n=309)	Краснодар (n=141)
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	1,0	0,86219 (от 0,20918 до 1,51520)	-0,98572 (от -1,61959 до -0,35185)	Без поправки
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	1,0	-1,03263 (от -1,88246 до -0,18280)	-1,17573 (от -1,82266 до -0,52879)	Без поправки
ХСН до настоящей госпитализации	1,0	-1,18560 (от -2,03115 до -0,34004)	-0,79705 (от -1,44533 до -0,14877)	Без поправки
Атеросклероз периферических артерий	1,0	Без поправки	-0,86897 (от -1,53640 до -0,20154)	Без поправки
ХБП	1,0	-0,85530 (от -1,50482 до -0,20579)	-0,98734 (от -1,62368 до -0,35099)	Без поправки

ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Одним из факторов, ассоциированных с инсультом в нашей прогностической модели, был уровень ХС ЛВП, оказавшийся протективным. Подобных данных, касающихся больных с ОКС, нет, но подобные закономерности были ранее выявлены у больных СД [13], АГ [14] и в общей популяции (исследование Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [15].

Полученная нами клиническая шкала оценки риска развития инсульта обладала хорошей прогностической значимостью и достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Следует отметить, что шкалы GRACE и CHA₂DS₂-VASc имели в нашем исследовании несколько меньшую прогностическую ценность. Эти же шкалы были протестированы на когорте из 4227 больных с ОКС, наблюдавшихся в течение 5 лет после выписки из стационара в Испании. За время наблюдения было зарегистрировано 183 случая инсульта, однако только 16% из них бы-

ли связаны с наличием у больных МА. Шкалы GRACE и CHA₂DS₂-VASc обладали не очень высокой диагностической ценностью – площади под ROC-кривой составили 0,62 и 0,60 соответственно. Чувствительность шкалы CHA₂DS₂-VASc была выше, но специфичность ниже, чем у шкалы GRACE [16].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного нами исследования была разработана достаточно простая клиническая шкала, которая, возможно, позволит выявлять группы риска развития инсульта точнее, чем это можно сделать с использованием стандартных шкал.

Авторы не заявляют конфликт интересов.

Статья поступила 15.05.20

1. Park KL, Budaj A, Goldberg RJ, Anderson FA, Agnelli G, Kannel BM et al. Risk-Prediction Model for Ischemic Stroke in Patients Hospitalized With an Acute Coronary Syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(5):628–35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.040
2. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B et al. Ischemic Stroke Risk After Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e002590. DOI: 10.1161/JAHA.115.002590
3. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
4. Guerra F, Scappini L, Maolo A, Campo G, Pavasini R, Shkova M et al. CHA(2)DS(2)-VASc risk factors as predictors of stroke after acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;7(3):264–74. DOI: 10.1177/2048872616673536
5. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Chichkov Yu.M. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(1):5–8. [Russian: Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичков Ю.М. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):5–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12001
6. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes 'RECORD-3'. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлик А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома 'РЕКОРД-3'. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
7. Chandiramani R, Chen H, Aoi S, Giustino G, Claessen B, Sartori S et al. Incidence, predictors and impact of stroke on mortality among patients with acute coronary syndromes following percutaneous coronary intervention – Results from the PROMETHEUS registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020;95(5):885–92. DOI: 10.1002/ccd.28369
8. Ge Z, Baber U, Claessen BE, Farhan S, Chandrasekhar J, Li SX et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(3):E112–9. DOI: 10.1002/ccd.27860
9. Wang Y, Yan BP, Nichol MB, Tomlinson B, Lee VWY. Real-world study of low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Chinese: A retrospective cohort study in post-percutaneous coronary intervention acute coronary syndrome patients. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:18–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.016
10. Cordero A, Rodriguez-Mañero M, García-Acuña JM, Bertomeu-González V, Agra-Bermejo R, Cid B et al. Incidence and predictors of stroke in patients discharged with the diagnosis of acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2019;276:20–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.082
11. Lucà F, Caretta G, Vagnarelli F, Marini M, Iorio A, Di Fusco SA et al. Clinical characteristics, management and outcomes of patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation: real-world data from two nationwide registries in Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2020;21(2):99–105. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000911
12. Luo J, Li H, Qin X, Liu B, Zhao J, Maihe G et al. Increased risk of ischemic stroke associated with new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;265:125–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.096
13. Shen Y, Shi L, Nauman E, Katzmarzyk PT, Price-Haywood EG, Bazzano AN et al. Inverse Association Between HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol and Stroke Risk Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2019;50(2):291–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023682
14. Zheng J, Sun Z, Zhang X, Li Z, Guo X, Xie Y et al. Non-traditional lipid profiles associated with ischemic stroke not hemorrhagic stroke in hypertensive patients: results from an 8.4 years follow-up study. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):9. DOI: 10.1186/s12944-019-0958-y
15. Reina SA, Llabre MM, Allison MA, Wilkins JT, Mendez AJ, Arnan MK et al. HDL cholesterol and stroke risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):314–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.031
16. Álvarez-Álvarez B, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cambeiro-González C, Gestal-Romaní S, López-López A et al. Is 6-month GRACE risk score a useful tool to predict stroke after an acute coronary syndrome? *Open Heart*. 2014;1(1):e000123. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000123