

Факторы риска развития жизнеугрожающих ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда

Татьяна Васильевна Прокофьева[✉], Ольга Сергеевна Полунина, Екатерина Андреевна Полунина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Разработка и реализация эффективных мер вторичной профилактики повторных ишемических событий и постгоспитальной летальности больных с перенесенным инфарктом миокарда сохраняет свою актуальность. Обследовано 130 больных с инфарктом миокарда I типа (89 мужчин и 41 женщина). На стационарном этапе лечения совокупность лабораторных данных, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, подвергнута кластеризации. В результате сформировалось четыре кластера: «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации. Повторный инфаркт, инсульт и летальность от кардиальных причин составили комбинированную конечную точку. Вероятность ее наступления в течение 1-го года после развития инфаркта миокарда составила 18,6 %. Предложена модель прогнозирования развития комбинированной конечной точки с учетом типа синдрома эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инсульт, летальность, прогностическая модель

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-116-120>

Risk factors for life-threatening ischemic events and death in patients with myocardial infarction

Tatiana V. Prokofieva[✉], Olga S. Polunina, Ekaterina A. Polunina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The development and implementation of effective measures of secondary prevention of recurrent ischemic events and post-hospital mortality in patients with myocardial infarction remains relevant. A total of 130 patients (89 men and 41 women) with myocardial infarction of type I were examined. At the in-patient stage of treatment, a set of laboratory data characterizing endogenous intoxication syndrome was subjected to clustering. As a result, four clusters were formed: «polymarker-retentive», «necrotic-inflammatory», «hypoxic-inflammatory» and a cluster with no endogenous intoxication syndrome. Recurrent heart attack, stroke, and mortality from cardiac causes constituted the combined end point. The probability of its occurrence within 1 year after myocardial infarction development was 18.6 %. We proposed a model for predicting the development of the combined endpoint, taking into account the type of endogenous intoxication syndrome.

Keywords: myocardial infarction, stroke, mortality, prognostic model

Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает лидировать среди причин смертности, инвалидизации и экономического ущерба как во всем мире, так и в Российской Федерации [1]. Опасность ИМ не ограничивается стационарным этапом. Многие исследователи отмечают высокий риск повторных ишемических событий и летального исхода у лиц с перенесенным ИМ, особенно в течение первого года после индексного события [2, 3]. Например, частота повторного ИМ по отношению ко всем инфарктам составляет 25–29 %, а летальность от повторных ИМ – в 3 раза выше, чем от первичных [4]. В этой связи разработка и реализация эффективных мер вторичной профилактики повторных ишемических событий и постгоспитальной летальности представляют собой актуальную научно-практическую задачу [2, 5]. На сегодняшний день

предложено и внедрено множество прогностических шкал. Однако имеются сведения о недостаточной их эффективности у отдельных категорий больных [3]. Поэтому совершенствование разработанных шкал и поиск «новых» параметров прогноза не теряет своей актуальности. Рассмотрение синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), развивающегося при ИМ [6, 7], в качестве предиктора развития неблагоприятных ишемических событий и летального исхода, представляется патогенетически обоснованным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать модель для индивидуального прогнозирования наступления жизнеугрожающих ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 130 больных с ИМ I типа, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани (2016–2019 гг.). Медиана возраста составила 54,6 (44; 65) лет. Среди больных 89 мужчин и 41 женщина.

Проведение данного исследования было одобрено региональным независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, наличие значимой сопутствующей соматической патологии.

Больным проводились общеклинические и специальные методы обследования, направленные на определение маркеров СЭИ: вещества средней и низкой молекулярной массы и олигопептиды, маркеры оксидативного стресса, апоптоза.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Значения количественных показателей описывались в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для выявления статистической значимости в 3 и более исследуемых группах использовался критерий Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. При сопоставлении групп по категориальному признаку использовался χ^2 Пирсона. Кластеризация больных осуществлялась посредством двухэтапного кластерного анализа. Для оценки вероятности наступления события применялся анализ Каплана – Майера, сравни-

тельная оценка полученных графиков проводилась с помощью Log-rank критерия Манталя – Кокса. Прогнозирование исходов ИМ осуществлялось методом регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования нами были определены уровни маркеров СЭИ с последующей кластеризацией полученных данных. В результате сформировалось четыре кластера, которые были обозначены как «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием СЭИ.

В процессе 12-месячного наблюдения 11 больных выбыло из исследования, в связи с чем нам удалось провести анализ течения ИБС в отношении 119 больных с перенесенным ИМ. Повторный ИМ развился у 7 (5,9%) человек, инсульт – у 2 (1,7%), летальность от кардиальных причин наблюдалась у 13 (10,9%) больных, летальность от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, – у 4 (3,4%) больных.

Поскольку повторный ИМ, инсульт и летальность от кардиальных причин имеют этиопатогенетическую взаимосвязь, мы объединили их в комбинированную конечную точку (ККТ). Таким образом, в группе больных ИМ ККТ в течение 12-месячного наблюдения была достигнута у 22 человек (18,5%).

В табл. 1 отражена вероятность наступления ККТ у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения.

Таблица 1

Вероятность наступления комбинированной конечной точки у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения

Сроки наблюдения, мес.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Количество случаев наступления ККТ, абс.	9	4	2	1	1	2	1	0	1	0	0	1
Вероятность развития ККТ, %	7,0	10,1	11,7	12,6	13,4	15,0	15,9	15,9	16,8	16,8	16,8	18,6

Согласно полученным данным, вероятность наступления ККТ у больных ИМ в течение 1-го года после развития ИМ составила 18,6%.

На рис. 1 с помощью кривой Каплана – Майера представлена вероятность достижения ККТ у больных ИМ. В соответствии с проведенным анализом выживаемости, средний срок наступления ККТ у больных ИМ составил (10,7 ± 0,28) мес. (95%-й ДИ: 10,1–11,2 мес.). Медиана, характеризующая наступление события у 50% пациентов, за период наблюдения достигнута не была.

Мы оценили зависимость вероятности наступления ККТ от типа СЭИ с помощью лог-ранк критерия Манталя – Кокса. Данная зависимость была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 2).

Медиана срока достижения ККТ у больных ИМ при некротически-воспалительном фенотипе составила (9,0 ± 2,1) месяцев (95%-й ДИ 4,9–13,1), при остальных фенотипах – достигнута не была.

Средний срок достижения ККТ у больных ИМ при некротически-воспалительном типе СЭИ составил (8,1 ± 0,73) месяцев (95%-й ДИ 6,6–9,5 мес.), при гипоксически-воспалительном типе – (5,3 ± 2,0) месяцев (95%-й ДИ 1,4–9,3 мес.), а при отсутствии СЭИ – (11,9 ± 0,11) месяцев (95%-й ДИ 10,1–11,2 мес.). Различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при гипоксически-воспалительном типе СЭИ развития ККТ следует ожидать быстрее, чем при некротически-воспалительном.

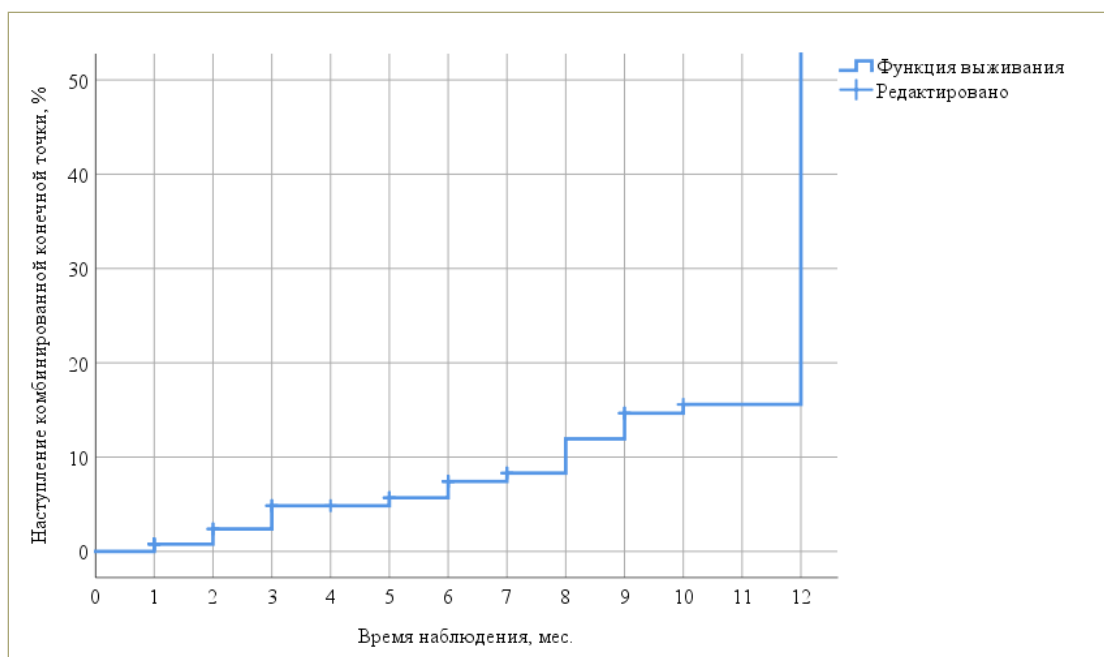


Рис. 1. Кривая Каплана – Майера, характеризующая вероятность достижения комбинированной конечной точки у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения (n = 130)

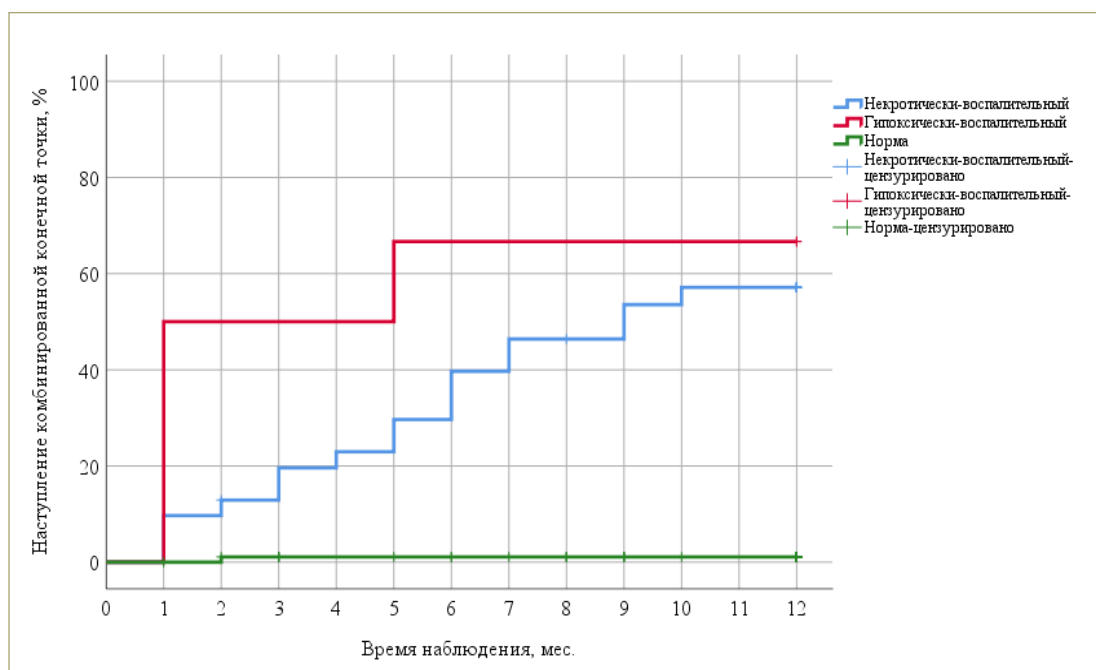


Рис. 2. Кривая Каплана – Майера, характеризующая вероятность достижения комбинированной конечной точки у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от типа синдрома эндогенной интоксикации (n = 130)

С помощью метода регрессии Кокса нами была разработана модель для индивидуального прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ в зависимости от таких факторов, как тип СЭИ, возраст, наличие Q-образующего ИМ, множественное поражение КА, наличие осложнений острого периода ИМ.

В результате поэтапного исключения менее информативных предикторов методом Enter была получена следующая модель:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(3,928 \times X_{\text{ФНЕКР}} + 4,9 \times X_{\text{ФГИП}} + 1,143 \times X_{\text{Осл}}) \quad (1)$$

где $h_i(t)$ – риск наступления ККТ у i -го пациента (в %),
 $h_0(t)$ – базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов (в %),
 $X_{\text{ФНЕКР}}$ – некротически-воспалительный тип СЭИ (1 – наличие, 0 – отсутствие),
 $X_{\text{ФГИП}}$ – гипоксически-воспалительный тип СЭИ (1 – наличие, 0 – отсутствие),
 $X_{\text{Осл}}$ – наличие осложнений (1 – осложненное, 0 – неосложненное).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Значения базового риска наступления ККТ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Значения базового риска наступления комбинированной конечной точки для построенной модели

Период наблюдения, мес.	Выживаемость без развития комбинированной конечной точки, %
1	0,001
2	0,002
3	0,002
4	0,003
5	0,004
6	0,005
7	0,006
8	0,007
9	0,007
10	0,007
11	0,007
12	0,007

Все факторы, вошедшие в модель, характеризовались прямым влиянием на риск развития ККТ. Характеристики предикторов модели представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристики предикторов модели

Предиктор	HR; 95% ДИ	p
Некротически-воспалительный фенотип	5,79; 3,67–8,87	<0,001*
Гипоксически-воспалительный фенотип	13,33; 5,15–17,4	<0,001*
Наличие осложнений	3,14; 1,17–8,4	0,023

*Влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Наличие некротически-воспалительного типа СЭИ увеличивает риск наступления ККТ в 5,79 раз по сравнению с больными с отсутствием СЭИ, наличие гипоксически-воспалительного типа СЭИ увеличивает данный риск в 13,33 раза. При наличии осложнений

острого периода ИМ риск наступления ККТ увеличивается в 3,14 раза по сравнению с пациентами с отсутствием СЭИ.

Из расчета на 1 000 пациенто-месяцев частота наступления комбинированной конечной точки составила 55 случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная модель позволяет осуществлять индивидуальное прогнозирование наступления жизнеугрожающих ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда и у больных с перенесенным инфарктом миокарда с учетом наличия и типа синдрома эндогенной интоксикации. Данный подход соответствует принципам пациент-ориентированной вторичной профилактики ИБС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4–12. doi: 10.17116/profmed20182144.
2. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):10–50. doi: 10.18087/rhj.2017.1.2280.
3. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. *Доктор.Ру*. 2020;19(5):24–29. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29.
4. Новикова Р.А., Алексейчик С.Е., Гончарик Т.А. и др. Повторный инфаркт миокарда, причины его развития, трудности диагностики и профилактика. *Экстренная медицина*. 2017;6(2):229–234. eLIBRARY ID: 29120607.
5. Чичкова М.А., Коваленко Н.А. Клинико-прогностические маркеры летального исхода острого инфаркта миокарда. *Астраханский медицинский журнал*. 2017;12(3):96–103.
6. Афанасьева А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н. и др. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2007;12(3):36–40.
7. Богданов М.В., Воронцова Н.Л., Матвеева В.Г. и др. Динамика показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации в венечном синусе и периферической крови у пациентов ИБС во время аортокоронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:65–70.

REFERENCES

1. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by the level

of standardized mortality rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006–2016. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(4):4–12. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20182144.

2. Barbarash O.L., Sedykh D.Y., Gorbunova E.V. Main factors determining the risk of developing repeated myocardial infarction. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei = Heart: A journal for medical practitioners*. 2017;16(1):10–50. (In Russ.) doi: 10.18087/rhj.2017.1.2280.

3. Shishkina E.A., Khlynova O.V., Cheremnykh A.B. Prediction of posthospital mortality in patients with young and middle-aged myocardial infarction. *Doctor.Ru*. 2020;19(5):24–29. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29.

4. Novikova R.A., Alekseichik S.E., Goncharik T.A. et al. Repeated myocardial infarction, causes of its development, diagnostic difficulties and prevention. *Ekstrennaya meditsina =*

Emergency medicine. 2017;6(2):229–234. eLIBRARY ID: 29120607. (In Russ.).

5. Chichkova M.A., Kovalenko N.A. Clinical and prognostic markers of the fatal outcome of acute myocardial infarction. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017;12(3):96–103. (In Russ.).

6. Afanasyeva A.N., Demyanov S.V., Repin A.N. et al. Laboratory evaluation of endogenous intoxication in patients with myocardial infarction. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2007;12(3):36–40. (In Russ.).

7. Bogdanov M.V., Vorontsova N.L., Matveeva V.G. et al. Dynamics of oxidative stress and endogenous intoxication in the coronary sinus and peripheral blood in CHD patients during coronary artery bypass grafting. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;4:65–70. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Т.В. Прокофьева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; prokofeva-73@inbox.ru

О.С. Полунина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; admed@yandex.ru

Е.А. Полунина – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; gilti2@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 11.11.2022; одобрена после рецензирования 15.01.2023; принята к публикации 12.05.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

T.V. Prokofieva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; prokofeva-73@inbox.ru

O.S. Polunina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; admed@yandex.ru

E.A. Polunina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; gilti2@yandex.ru

The article was submitted 11.11.2022; approved after reviewing 15.01.2023; accepted for publication 12.05.2023.