

Возможности метода статусметрии в оценке 10-летнего риска развития клинических проявлений атеросклероза

А.С.Свистов¹, П.В.Бовтюшко¹, С.Л.Гришаев¹, В.С.Никифоров², А.Е.Филиппов¹

¹ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Исследована информативность Фремингемской модели, модели SCORE и алгоритма статусметрии в оценке суммарного 10-летнего сердечно-сосудистого риска в изолированной выборке 207 лиц мужского пола, не имевших клинических проявлений атеросклероза. Выявлено, что традиционные системы оценки риска большую часть наблюдений из числа лиц, достигших на протяжении данного периода времени комбинированной конечной точки, классифицируют неверно, что совершенно не удовлетворяет требованиям индивидуальной оценки риска в анализируемой ограниченной выборке. Статусметрический алгоритм, в отличие от принятых систем стратификации риска, значительно чаще относил исследуемых субъектов к категории высокого риска и значительно реже – к категории низкого риска. Чувствительность модели составила 73,9%, специфичность – 74,7%, общая информационная значимость – 74,5%.

Ключевые слова: атеросклероз, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, Фремингемская модель, модель SCORE, сердечно-сосудистые события, комбинированная конечная точка.

Opportunities of statusmetriya in evaluation of 10-year risk atherosclerosis clinical manifestations development

A.S.Svistov¹, P.V.Bovtyushko¹, S.L.Grishayev¹, V.S.Nikiforov², A.E.Filippov¹

¹Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint Petersburg;

²North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint Petersburg

Summary. The information content of Framingham, SCORE model and, statusmetriya in the evaluation of the total ten-year cardiovascular risk in an isolated sample of 207 males without clinical manifestations of atherosclerosis was investigated. Detected that most of the observations from persons who had attained over a 10-year period of the combined end point, the models qualified incorrectly, which didn't meet the requirements of individual risk assessment in a limited sample group of males. Statusmetrichesky algorithm, in contrast to the accepted system of risk stratification, significantly more of the entities attributed to high-risk and significantly less – to the low-risk category. Sensitivity of the model was 73,9%, specificity – 74,7%, the total information value – 74,5%.

Key words: atherosclerosis, risk factors, cardiovascular disease, Framingham model, SCORE model, statusmetriya, cardiovascular events, the combined endpoint.

Сведения об авторах

Свистов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Бовтюшко Павел Васильевич – канд. мед. наук, преподаватель каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Гришаев Сергей Леонидович – д-р мед. наук, доц., зам. нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА. E-mail: grishayev_med@mail.ru

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Филиппов Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

В отличие от относительной простоты распознавания симптомных форм атеросклероза оценка риска развития его клинических проявлений в большой популяции лиц без выраженных симптомов болезни представляет значительные сложности. Использование Фремингемской модели или модели SCORE считается наиболее подходящим путем для скрининга глобального риска в качестве первоначальной его оценки.

В то же время наша способность точно определять риск остается весьма ограниченной, особенно для тех лиц, которые находятся в промежуточном диапазоне риска на основе стандартной его оценки. К последней группе относятся многие люди с бессимптомным, или субклиническим, атеросклерозом. Так,

при оценке около 1,1 млн случаев инфаркта миокарда (ИМ), ежегодно регистрируемых в США, оказалось, что 650 тыс. из них развивались без предвестников, и только в 450 тыс. (41%) случаев ИМ предшествовала нестабильная стенокардия [1]. Это особенно критично для лиц, у которых первые проявления ишемической болезни сердца (ИБС) заканчиваются внезапной сердечной смертью или инвалидностью [2].

Очевидно, что значимое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости в этих группах может быть достигнуто только при использовании индивидуального профилактического подхода. В то же время его реализация сдерживается из-за недостаточности методологической базы. Существующие системы оценки суммарного сердечно-сосудистого риска на осно-

Таблица 1. ССС, включая эквиваленты ИБС, за 10-летний период наблюдений

Конечные точки исследования	Всего, n	Частота, Pt, %
Сердечно-сосудистая смерть	–	–
ИМ (нефатальный)	4	1,93
Стабильная стенокардия	10	4,83
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	3	1,45
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	1,45
Итого	20	9,66

ве учета известных больших факторов риска относятся к категории популяционных [3] и не позволяют реализовать индивидуальный профилактический подход в полном объеме.

Цель исследования – изучить возможности метода статусметрии в оценке 10-летнего риска развития клинических проявлений атеросклероза у мужчин среднего возраста, занятых в сфере переработки нефти.

Материал и методы

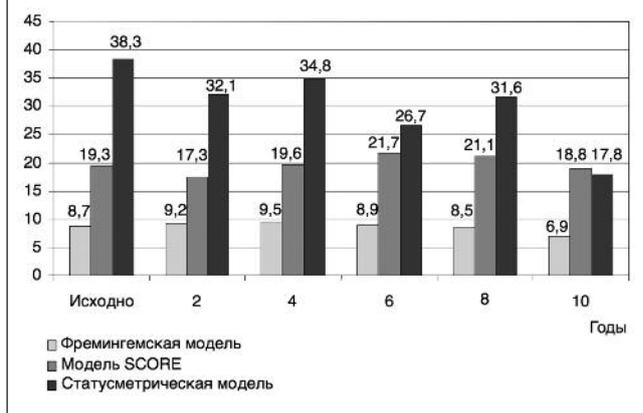
Работа основана на результатах комплексного обследования состояния здоровья социально однородной группы мужчин (n=207) – работников НПП «КИНЕФ», проживающих в г. Кириши Ленинградской области и находящихся на диспансерном динамическом наблюдении в обусловленные протоколом исследования сроки (10 лет), не имевших клинических проявлений атеросклероза по данным первичного обследования. Средний возраст составил 45,6±2,94 года, из них в возрасте до 50 лет – 32%, от 50 до 60 лет – 68% мужчин. Общее число валидных за 10 лет наблюдений составило 2414.

Каждый пациент проходил углубленное медицинское обследование, включающее сбор жалоб, врачебный осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, регистрацию электрокардиографии, ультразвуковое исследование сердца и внутренних органов живота, щитовидной железы, консультации специалистов (кардиолога, эндокринолога и хирурга) не реже 2 раз в год. Оценка сердечно-сосудистого риска проводилась по Фремингемскому алгоритму, алгоритму SCORE и методу статусметрии.

Из больших факторов риска наиболее распространенными по частоте выявления были нарушения липидного обмена. Гиперхолестеринемия (холестерин – ХС>5,2 ммоль/л) и гиперлипопротеинемия (липопротеины низкой плотности выше 3,4 ммоль/л) выявлялись в 87 и 86% случаев, гипо-α-холестеринемия (липопротеины высокой плотности – ЛПВП менее 1,0 ммоль/л) – в 57% и гипертриглицеридемия (триглицериды выше 1,7 ммоль/л) – в 46% случаев. Активными курильщиками были 1/3 мужчин. Артериальная гипертензия 1–2-й степени диагностирована у 26%, неблагоприятную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям имели 18% мужчин.

Европейский алгоритм SCORE учитывает 5 независимых переменных: пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления (АД) и общего ХС [4]. Американский алгоритм оценки риска учитывает, помимо перечисленных больших факторов риска, также уровень ЛПВП [5]. Метод статусметрии оценивает величину риска по 22 показателям: параметрам периферической (систолическое, диастолическое и пульсовое АД) и центральной (ударный и минутный объем кровообращения, среднее динамическое давление) гемодинамики, частоте

Рис. 1. Частота выявления лиц с высоким риском по статусметрической модели (в сравнении с Фремингемским алгоритмом и алгоритмом SCORE), %.



пульса, индексу массы тела, состоянию углеводного (глюкоза натощак), белкового (мочевая кислота, мочевина, креатинин) и липидного (ХС, липопротеины низкой плотности, ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности) обмена, показателям периферической крови [6]. «Водоразделом» между низким и высоким риском по модели SCORE является порог в 5%, по Фремингемской модели – 20% и по модели статусметрии – 62%.

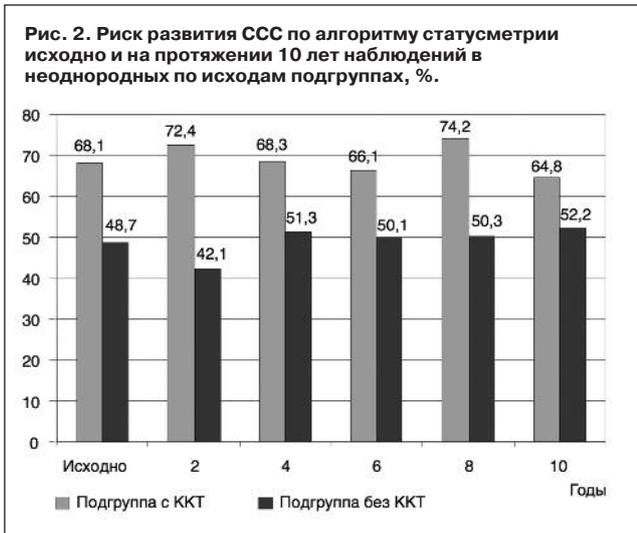
В зависимости от определившегося к окончанию срока наблюдения исхода все мужчины, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 основные группы. В 1-ю группу вошли 20 (9,7%) пациентов, достигших на протяжении 10-летнего периода наблюдений комбинированной конечной точки (ККТ). Группу 2 составили 187 пациентов без сердечно-сосудистых событий – ССС (табл. 1).

Как следует из табл. 1, ССС с фатальным исходом за отмеченный период времени не выявлено. Четверо больных перенесли крупноочаговый ИМ, трое из них в дальнейшем были подвергнуты операциям коронарной реваскуляризации. У 10 человек была диагностирована ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения, верифицированная данными коронарографии [3] и нагрузочных тестов (велоэргометрия-6). Четверо из этих пациентов в последующем прошли через операции реваскуляризации миокарда (стентирование). Острое нарушение мозгового кровообращения в форме ишемического инсульта перенесло 3 пациента. И у троих больных выявлены гемодинамически значимые атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей, одному из которых в последующем выполнено стентирование правой бедренной артерии, второму произведено оперативное удаление фрагментированной бляшки правой бедренной артерии.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных ста-

Таблица 2. Данные регрессионной функции для зависимой переменной «ССС» (R=0,52; F=77,32; p<0,0000)

	Beta	Стандартная ошибка Beta	B	Стандартная ошибка B	T	Уровень значимости, p
Константа			0,089	0,017	5,11	0,000000
X	0,25	0,043	1,185	0,0011	8,09	0,000000



статистических программ CCS Statistica for Windows v.6.0.437.0 (2002 г.).

Результаты и их обсуждение

Частота отнесения субъектов к группе высокого риска при первичном обследовании, а также на протяжении всего периода наблюдения по трем анализируемым моделям представлена на рис. 1. По Фремингемской модели к отмеченной когорте риска были отнесены 6,9–9,5% обследованных мужчин, по модели SCORE – 18,8–21,7% и по статусметрической модели, за исключением последнего года наблюдения, – от 26,7 до 38,3% пациентов (p<0,05).

Среднестатистический абсолютный 10-летний риск клинических осложнений атеросклероза по Фремингемской модели в группе больных, достигших ККТ, по данным первичного обследования составлял 9,8%. К окончанию наблюдения его показатель увеличился на 25,4% и составил 13,3% (p<0,05). Во 2-й подгруппе (без событий) средняя величина риска была значимо ниже и составляла 7,3% при первичном обследовании и 8,1% к окончанию периода наблюдения. Из 20 документально доказанных исходов к категории высокого/очень высокого 10-летнего риска развития ИБС и ее эквивалентов были отнесены при исходном обследовании 5 (20%) больных, во все последующие годы наблюдения – от 2 до 3 (10–15%) человек. Средняя частота отнесения того или иного субъекта к категории высокого риска из группы мужчин, достигших ККТ, за весь период наблюдения составила 13,3%. Данный факт означает, что более 85% наблюдений не распознавались Фремингемской моделью как относящиеся к когорте высокого риска, а обследованные лица не рассматривались в качестве кандидатов для фармакотерапии.

Сходные данные были получены и при анализе информационной значимости модели SCORE. Из 20 документально доказанных исходов к категории высокого/очень высокого 10-летнего риска развития ИБС и ее эквивалентов были отнесены при исходном обследовании 9 (45%) больных, во все последующие годы наблюдения – от 7 до 8 (35–40%) человек. Средняя



частота отнесения того или иного субъекта к категории высокого риска из подгруппы больных с реально состоявшимися ССС за весь период наблюдения составила 41%. Как и в случае оценки риска по Фремингемской модели полученный результат нельзя признать удовлетворительным в связи с большой вероятностью ложноотрицательного ответа (ошибки 1-го рода).

Средние значения суммарного 10-летнего риска в неоднородных по отношению к определившемуся исходу подгруппах при первичном обследовании и на всем протяжении наблюдений согласно статусметрическому алгоритму представлены на рис. 2. В подгруппе лиц, достигших за период наблюдения ККТ, его средняя величина при первичном обследовании составила 68,1%, тогда как в подгруппе лиц, не достигших ККТ, – 48,7%. В последующий период наблюдения величина риска варьировала от 62 до 72% в 1-й подгруппе и от 47 до 52% – во 2-й подгруппе (p<0,05).

Таким образом, во всех наблюдениях средняя величина риска развития ССС в подгруппе больных, у которых эти события реально состоялись, оценивалась как «высокая» (>62%). В то же время в подгруппе больных без ССС риск был низким на всем протяжении наблюдений. Различия были значимыми в пределах 95% доверительного интервала. Результат отличался от показателей, полученных при расчете риска по Фремингемской модели и модели SCORE.

Для более детальной оценки возможностей прогнозирования 10-летнего риска развития ССС у мужчин, занятых в сфере переработки нефти, был использован регрессионный анализ. Прогнозируемым признаком-откликом (Y) являлся определившийся исход за 10-летний период наблюдений: 0 – благоприятный, без ССС; 1 – неблагоприятный, с ССС. В качестве влияющего фактора (X) рассмотрен статусметрический риск на двух уровнях: 1-й – ≤50%, 2-й – >50%.

В табл. 2 приведены коэффициенты модели (B), коэффициент корреляции, уровень значимости и стандартная ошибка прогноза, из которых следует, что нами получено статистически значимое (R=0,52; F=77,32; p<0,0000) уравнение зависимости развития ССС на протяжении 10 лет от уровня статусметриче-

ского риска следующего вида: $\hat{Y}=0,089+1,185 \cdot X$. Сравнение прогнозируемых значений параметра \hat{Y} и остатков свидетельствовало о том, что они близки к нормальному распределению.

Классификация всех наблюдений за 10-летний период по признаку «благоприятный–неблагоприятный исход» показала, что из 1908 наблюдений за лицами, не достигшими ККТ, правильно были классифицированы 1425. Из 506 наблюдений за субъектами, достигшими ККТ, правильно были классифицированы 374. Чувствительность модели составила 73,9%, специфичность – 74,7%, общая информационная значимость – 74,5%, что является достаточным для ее использования в клинической практике.

Далее приведем два типичных примера.

Больной З., 46 лет (идентификационный номер 204659486621696). Клинический диагноз (2002 г.): Гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск «3». Гиперлиппротеинемия типа IIА. Н=0. В 2004 г. при очередном профилактическом обследовании у больного диагностируется нарушение толерантности к глюкозе, с 2005 г. установлены сахарный диабет типа 2 легкого течения и гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск «3».

Базисная терапия: арифон ретард 2,5 мг по 1 таблетке утром под контролем АД, нолипрел – 1 таблетка в день, кардиомагнил 75 мг – 1 таблетка ежедневно (4–5 мес), липримар – 10 мг на ночь, длительно. Комплаентность терапии низкая. В декабре 2007 г. пациент перенес передний перегородочный ИМ. Динамика статистического риска пациента («3») до развития ИМ представлена на рис. 2. С 2002 по 2007 г. ему было выполнено 16 обследований (не менее 2–3 раз в 1 год), результаты которых свидетельствуют о том, что на всем протяжении наблюдения вплоть до развития события величина его риска оценивалась как «высокая» (от 72 до 94%).

Пациент К., 46 лет (идентификационный номер 205711753609216). Клинический диагноз (2002 г.): Гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертензия 1-й степени, риск «2». Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени. С 2008 г. устанавливается диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии без изменения категории риска. Базисная терапия: диован 160 мг по 1 таблетке 1 раз в день под контролем АД, тромбо АСС 100 мг 1 раз в день (длительно), зокор 10 мг по 1 таблетке на ночь, длительно. Комплаентность терапии высокая. В период с 2002 по 2012 г. пациенту было проведено 18 обследований с измерением величины риска по статистическому алгоритму.

Представленные на рис. 3 данные свидетельствуют о том, что на всем протяжении наблюдения риск в основном оценивался как «низкий», хотя иногда и встречались значения более 62%.

Выводы

1. Традиционные системы оценки риска большую часть наблюдений из числа лиц, достигших на протяжении 10-летнего периода времени ККТ, классифицируют неверно, что не удовлетворяет требованиям индивидуальной оценки риска в анализируемой ограниченной выборке.
2. Статистический алгоритм, в отличие от принятых систем стратификации риска, значимо чаще относит исследуемых субъектов к категории высокого риска и значимо реже – к категории низкого риска.
3. Классификационные возможности статистической в разделении обследованных мужчин ограниченной выборки на альтернативные по ККТ подгруппы значительно выше, чем возможности традиционных систем стратификации риска.

Литература

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970–1062.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 2011; 217S: S1–S44.
5. Grundy SM, Becker D, Luther TC et al. Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). *JAMA* 2001; 285: 2486.
6. Бовтюшко ВГ, Бовтюшко ПВ, Поддубский ГА, Юсупов АН. Способ индивидуальной количественной оценки риска развития клинических проявлений атеросклероза. (Патент на изобретение №2385668. Заявление 13.07.2007, зарегистрирован 10.04.2010).