



В.Д. Сиволап, Н.С. Михайловська

## ПРОГНОЗУВАННЯ ФАТАЛЬНИХ І НЕФАТАЛЬНИХ КОРОНАРНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, метаболічний синдром, предиктори коронарної смерті, нефатальні коронарні події.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, метаболический синдром, предикторы коронарной смерти, нефатальные коронарные события.

**Key words:** myocardial infarction, metabolic syndrome, coronary death predictors, non fatal coronary events.

Досліджено перебіг Q-інфаркту міокарда у 256 хворих з метаболічним синдромом протягом 5 років спостереження. За допомогою багатфакторного покрокового дискримінантного аналізу встановлено основні предиктори розвитку кінцевої точки (коронарна смерть) і нефатальних коронарних подій (повторний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія). Запропоновано математичні рівняння, що дозволяють виділити хворих з метаболічним синдромом з високим ризиком несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда.

Исследовано течение Q-инфаркта миокарда у 256 хворих с метаболіческим синдромом на протяжении 5 лет наблюдения. При помощи многофакторного пошагового дискримінантного анализа установлены основные предикторы развития конечной точки (коронарная смерть) и нефатальных коронарных событий (повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Предложены математические уравнения, которые позволяют выделить больных с метаболіческим синдромом с высоким риском неблагоприятного прогноза Q-инфаркта миокарда.

Trend of 256 patients with Q-wave myocardial infarction with metabolic syndrome was investigated during 5 years. With the help of multifactor step by step discriminant analysis main predictors of development of end point (coronary death) and non fatal coronary events (recurrent myocardial infarction, unstable angina pectoris) were defined. Mathematical formulas, which allow to single out patients with metabolic syndrome with high risk of unfavorable prognosis of Q-wave myocardial infarction, were proposed.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує посідати головне місце в структурі захворюваності та є однією з провідних причин смертності та інвалідації населення [1]. Близько третини всіх гострих коронарних подій складає Q-інфаркт міокарда (ІМ). Більше 25% випадків інфаркту міокарда в Україні виникає у осіб працездатного віку [1,2]. Смертність від ІМ залишається на високому рівні й складає 18,5 на 100 тис. населення України [1,2,4]. Щорічно в нашій країні виникає до 50 тисяч нових випадків ІМ [1].

Основними факторами ризику ІХС та її загрозливого прояву – інфаркту міокарда – є ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, що є складовими частинами метаболічного синдрому (МС) [3]. У пацієнтів з МС атеросклероз розвивається на 10–15 років раніше, швидко прогресує і набагато частіше ускладнюється фатальними серцево-судинними розладами [5,7]. МС асоціюється з більшою госпітальною летальністю, високою загальною смертністю як у перші 30 днів після перенесеного ІМ, так і в наступні 1–5 років [5,10]. Згідно з керівництвом Національної освітньої програми з холестерину, діабет класифікують як «еквівалент ризику» ІХС – порушення, що має абсолютний 10-річний ризик для нової коронарної події, дорівнює тому, що спостерігається у пацієнтів без діабету з діагностованою ІХС (Adult Treatment Panel III, 2002) [3]. Основні предиктори несприятливого перебігу інфаркту міокарда, асоційованого з метаболічним синдромом, досліджено недостатньо [6,8,9]. Все це зумовлює актуальність такого дослідження.

### МЕТА РОБОТИ

Вивчити предиктори фатальних і нефатальних коронар-

них подій у хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом на основі побудови математичної моделі.

### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 256 хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом (середній вік –  $64,55 \pm 0,49$  років), серед них 143 чоловіка (55,86%) й 113 жінок (44,14%). Діагноз гострий Q-ІМ встановлювали відповідно до рекомендацій ВОЗ та Європейського товариства кардіологів (2003). Метаболічний синдром діагностовано за критеріями Міжнародної федерації з діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2005). Наявність і ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) (ВОЗ, 1997). Цукровий діабет 2 типу діагностували відповідно критеріям ВОЗ (1999). Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали за рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003).

Хворі отримували базисну терапію, згідно наказу МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом з елевациєю ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)». На базі інфарктного відділення Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження хворих: антропометрію, добове моніторування ЕКГ та артеріального тиску (АТ), еходопплеркардіоскопію за загальноприйнятими методиками. Оцінено кінетику стінок, визначено показники кардіогемодинаміки: кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний індекси лівого шлуночка (КДІ ЛШ, КСІ ЛШ, мл/м<sup>2</sup>), фракція викиду (ФВ, %), індекс маси



Таблиця 1

## Кінцева модель прогнозу коронарної смерті у хворих МС, згідно з результатами дискримінантного аналізу Фішера

Показники	Wilks' Lambda	Часткове значення Wilks' Lambda	F-величина	Рівень значущості	Толерантність	Цінність коефіцієнта детермінації
ИММ ЛШ	0,91656	0,97402	3,99466	0,04675	0,97292	0,02708
VA/VE vm	0,91405	0,97676	3,95114	0,04816	0,95955	0,04045
Сечова кислота	0,91534	0,97535	3,90841	0,04937	0,942	0,058
СРБ	0,91671	0,97386	4,03522	0,04565	0,96209	0,03791
ФНП	0,91874	0,97167	4,59448	0,03306	0,94819	0,05181
ЕТ-1	0,90859	0,98275	3,94698	0,04827	0,97997	0,02003
НбА <sub>1</sub> С	0,90367	0,98822	3,98918	0,0471	0,92598	0,07402
ЗХС	0,91667	0,97391	4,02398	0,04595	0,96465	0,03535

міокарда (ИММ, г/м<sup>2</sup>), а також показники діастолічної функції лівого та правого шлуночків: максимальна швидкість раннього й пізнього наповнення (Ve, Va, см/с), їх співвідношення (Ve/Va), час ізовольюмічного розслаблення (IVRT, с). При аналізі ВСП використовували параметри, рекомендовані Комітетом експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції й електрофізіології.

На базі біохімічної лабораторії Миської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя досліджено функціональну активність тромбоцитів, глюкози, глікозильованого гемоглобіну (НБА<sub>1</sub>С), сечової кислоти. На базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету визначено рівні інсуліну, лептину, С-пептиду, Т4 вільного, ТТГ, кортизолу, С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини (ФНП-α), ендотеліну-1 (ЕТ-1), інсуліноподібного фактора росту (IGF), інгібітора тканного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1), загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ) в гострому періоді та через 6, 12 місяців спостереження. Всі реактиви використано згідно інструкції для проведення аналізу, що надавалась до набору. Інсулінорезистентність визначали за допомогою індексу НОМА (модель оцінки гомеостазу для інсулінорезистентності). Матеріали для аналізу тривалого спостереження (5 років) отримано шляхом особистого контакту, телефонної розмови з хворими або родиною хворого, аналізу медичної документації. Всі пацієнти давали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Числовий матеріал піддано варіаційній статистичній обробці за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Ins, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). З метою виявлення незалежних предикторів досягнення кінцевої точки та створення прогностичної моделі проведено багатофакторний лінійний дискримінантний аналіз Фішера, при проведенні якого для відбору найбільш інформативних параметрів застосовано процедуру покрокового включення змінних. Ці клініко-лабораторні та інструментальні ознаки оцінено шляхом розрахунку значень Wilks' Lambda, аналізували отриману систему класифікаційних рівнянь та адекватність моделі. У якості кінцевої точки використовували коронарну смерть і

нефатальні події (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія) протягом 5 років від моменту залучення в дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього в групі з МС (256 пацієнтів) померли 65 (25,39%) хворих з встановленою причиною смерті (від коронарної катастрофи). Відповідно отриманих даних, найбільшу дискримінаційну здатність у межах прогнозування ризику розвитку коронарної смертності протягом найближчих 5 років мали такі показники: ФНП-α, СРБ, сечова кислота, індекс маси міокарда (ИММ ЛШ), VE/VAvm, рівень ЗХС, ендотеліну-1, НбА<sub>1</sub>С.

Граничними в межах оцінки статистичної значущості були параметри тиреоїдної панелі (Т4 вільний, ТТГ), співвідношення VE/VA на трикуспідальному клапані, СТЛА, рівень кортизолу, лептину, ступінь агрегації тромбоцитів, ФВ, індекс НОМА. Для побудови більш адекватної моделі проведено аналіз тільки зі значущими показниками (табл. 1).

Аналіз значень Wilks' Lambda показав, що зменшення кількості використовуваних параметрів не призвело до значущого зниження якості та раціональності моделі прогнозу коронарної смерті в найближчі 5 років, що засвідчує якісну дискримінацію та високу коректність отриманого алгоритму. Вірогідність помилки прогнозу летального наслідку у хворих на ІМ з МС склала менше 5%, порівняно з аналізом, проведеним з використанням усіх включених у модель факторів (значення Wilks' Lambda склало 0,89; F=3,3067; P<0,0008).

Дані дискримінантного аналізу Фішера параметрів, що визначають летальний наслідок при МС, представлено в табл. 2.

Наведено результати лінійного дискримінантного аналізу Фішера дозволили отримати наступну схему класифікаційних рівнянь:

$$D_1 = 0,129391 \times \text{ИММ ЛШ} + 3,18 \times \text{VE/VAvm} + 65,72 \times \text{Сечова кислота} + 5,708 \times \text{СРБ} + 1,342 \times \text{ЕТ-1} + 0,017 \times \text{ФНП} + 5,91 \times \text{НбА}_1\text{С} + 3,59 \times \text{ЗХС} - 110,782;$$

$$D_2 = 0,121 \times \text{ИММ ЛШ} + 3,79 \times \text{VE/VAvm} + 1,63 \times \text{Сечова кислота} + 4,48 \times \text{СРБ} + 1,38 \times \text{ЕТ-1} + 0,014 \times \text{ФНП} + 5,816 \times \text{НбА}_1\text{С} + 3,33 \times \text{ЗХС} - 101,138,$$

де D<sub>1</sub> – летальний наслідок;

D<sub>2</sub> – одужання (з ускладненнями або без).

Інтерпретація результатів: прогноз пацієнта належати-ме до того класу, для якого класифікаційне рівняння, в

Таблиця 2  
Коефіцієнти при незалежних змінних факторах прогнозування коронарної смерті при МС

Показники	Коронарна смерть	Вживаність
ИММ ЛШ	0,129391	0,120671
VE/VA vm	3,181278	3,791564
сечова кислота	65,72121	61,63228
СРБ	5,708091	4,483498
ФНП	0,016662	0,01437
ендотелін-1	1,341965	1,381321
НЬА1С	5,906554	5,815797
ЗХС	3,589778	3,33427
константа	-110,782	-101,138

порівнянні з іншим, буде вище, що дозволить константувати ризик розвитку фатального наслідку.

Коректність побудованого прогнозу підтверджується високою чутливістю та специфічністю відносно правильності прогнозування фатальних наслідків після перенесеного ІМ протягом 5 років за наявності МС. Отриману класифікаційну таблицю передбачених і спостережуваних наслідків наведено в *табл. 3*.

Таблиця 3  
Класифікаційна таблиця прогнозованих наслідків

Фактичний наслідок	Прогнозований наслідок		Коректний відсоток
	Коронарна смерть	Вживання	
Коронарна смерть	196	5	97,51%
Вживання	8	47	85,45%

Отже, чутливість методу склала 97,51% при специфічності більше 80%, що є достатньо високим показником і вказує на можливість використання отриманої моделі при ІМ з МС з метою прогнозування фатального наслідку.

Проведено оцінку вірогідності розвитку основних нефатальних кардіоваскулярних подій (ІМ та/або НС без реваскуляризації) у хворих на Q-ІМ з МС протягом 5 років спостереження. У відповідній категорії пацієнтів (191) нефатальний ІМ виник у 14 (7,32%) хворих, НС без реваскуляризації – у 36 осіб (18,84%). Найбільш інформативними предикторами, що характеризуються максимальною дискримінаційною здатністю прогнозування

ризик розвитку кардіоваскулярних подій без летального наслідку протягом 5 років, є співвідношення ОТ/ОБ, LF/HF за добу, СДЛА, IVRT, ИММЛШ, рівень ФНП- $\alpha$ , НЬА<sub>1</sub>С, ЗХС, концентрація фібриногену, індекс НОМА. В отриману модель покровоно виключено такі показники, як ФВ, СРБ, ЛПС, ДЗЛК, ІЖМ, співвідношення VE/VAvt, рівень кортизолу, ЛПВП, Т4 вільного, лептину, RMSSD, що не досягли статистичної значущості на кінцевому етапі.

Для побудови простішої та адекватнішої моделі аналогічно проведено аналіз тільки за значущими параметрами (*табл. 4*).

Аналіз значень Wilks' Lambda засвідчив, що зменшення кількості використовуваних параметрів не призводить до вірогідного зниження якості моделі прогнозу нефатального ІМ та НС у хворих з МС протягом 5 років, що підтверджує адекватну дискримінацію та високу коректність отриманого алгоритму. Вірогідність похибки прогнозу летального наслідку склала менше 5%, у порівнянні з аналізом, проведеним з використанням усіх включених у модель факторів (значення Wilks' Lambda склало 0,9213; F=2,0933; P<0,0256).

Коефіцієнти предикторів прогнозу нефатальних коронарних подій за даними дискримінантного аналізу Фішера наведено в *табл. 5*.

Наведені результати лінійного дискримінантного аналізу Фішера дозволили отримати наступну схему класифікаційних рівнянь:

$$D_1 = 0,135 \times \text{ИММЛШ} + 0,391 \times \text{IVRT} + 0,308 \times \text{СТЛА} + 12,084 \times \text{LF/HF} + 1,750 \times \text{фібриноген} + 0,019 \times \text{ФНП-}\alpha + 0,009 \times \text{НОМА} + 5,824 \times \text{НЬА}_1\text{С} + 3,045 \times \text{ЗХС} + 24,717 \times \text{ОТ/ОС} - 101,746;$$

$$D_2 = 0,1272 \times \text{ИММЛШ} + 0,3858 \times \text{IVRT} + 0,2830 \times \text{СТЛА} + 11,8328 \times \text{LF/HF} + 1,7211 \times \text{фібриноген} + 0,0178 \times \text{ФНП-}\alpha + 0,0070 \times \text{НОМА} + 5,6586 \times \text{НЬА}_1\text{С} + 2,8486 \times \text{ЗХС} + 25,8670 \times \text{ОТ/ОС} - 97,4476$$

де  $D_1$  – нефатальний ІМ або НС протягом 5 років;

$D_2$  – відсутність ускладнень протягом 5 років.

Прогноз пацієнта належатиме до того класу, для якого класифікаційне рівняння, у порівнянні з іншим, буде вище. Це дозволить константувати ризик розвитку нефатальних коронарних подій.

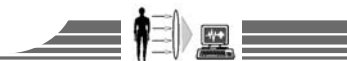
Отриману класифікаційну таблицю передбачених і спостережуваних наслідків наведено в *табл. 6*.

Коректність побудованого прогнозу підтверджується

Таблиця 4

Кінцева модель прогнозу нефатального інфаркту міокарда й нестабільної стенокардії у хворих з МС

Показники	Wilks' Lambda	Часткове значення Wilks' Lambda	F-величина	Рівень значущості	Толерантність	Цінність коефіцієнта детермінації
НЬА1С	0,945	0,976	5,958	0,015	0,925	0,075
Індекс НОМА	0,932	0,989	4,155	0,043	0,943	0,057
IVRT	0,941	0,979	5,006	0,026	0,969	0,031
LF/HF	0,939	0,982	4,738	0,031	0,936	0,064
ИММ ЛШ	0,931	0,990	4,124	0,044	0,925	0,075
ОТ/ОС	0,941	0,979	4,803	0,030	0,928	0,072
СТЛА	0,938	0,983	4,627	0,033	0,938	0,062
Фібриноген	0,933	0,988	4,517	0,035	0,969	0,031
ФНП- $\alpha$	0,947	0,973	6,067	0,015	0,951	0,049
ЗХС	0,945	0,976	5,189	0,024	0,960	0,040



Таблиця 5

**Коефіцієнти при незалежних змінних факторах,  
що впливають на розвиток нефатальних  
коронарних подій при МС**

Показники	Нефатальний ІМ та НС протягом 5 років	Відсутність нефатальних ускладнень
ІММ ЛШ	0,135	0,1272
ІVRT	0,391	0,3858
СТЛА	0,308	0,283
LF/HF	12,084	11,8328
Фібриноген	1,750	1,7211
ФНП-α	0,019	0,0178
Індекс НОМА	0,009	0,007
НbA1C	5,824	5,6586
ЗХС	3,045	2,8486
ОТ/ОС	24,717	25,867
Константа	-101,746	-97,4476

Таблиця 6

**Класифікаційна таблиця передбачених  
і спостережуваних наслідків**

Фактичний наслідок	Прогнозований наслідок		Коректний відсоток
	Відсутність нефатальних ускладнень протягом 5 років	Нефатальний ІМ або НС протягом 5 років	
Відсутність нефатальних ускладнень протягом 5 років	138	3	97,87%
Нефатальний ІМ або НС протягом 5 років	9	41	82%

високою чутливістю та специфічністю відносно правильності прогнозу після перенесеного ІМ протягом 5 років за наявності МС.

Отже, чутливість методу склала 97,87% при специфічності 82%, що є достатньо високим показником і вказує на можливість якісного прогнозу нефатальних коронарних подій з використанням даної моделі у хворих на ІМ з МС.

### ВИСНОВКИ

1. Для прогнозування кінцевої точки (коронарна смерть) і нефатальних коронарних подій (повторний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія) у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда доцільно використовувати багатофакторну статистичну модель з урахуванням 8 основних чинників.

2. У хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом, за даними багатофакторного покрокового дискримінантного аналізу, основними предикторами розвитку коронарної смерті протягом 5 років спостереження

можна вважати підвищений рівень фактора некрозу пухлини-α, С-реактивного білка, ендотеліну-1, сечової кислоти, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, індекс маси міокарда й співвідношення VE/VA на мітральному клапані.

3. У хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом основними предикторами розвитку нефатальних коронарних подій є індекс маси міокарда, час ізovolомічного розслаблення лівого шлуночка, середній тиск у легеневій артерії, співвідношення LF/HF, рівень фібриногену, фактора некрозу пухлини-α, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, індекс НОМА та співвідношення ОТ/ОС.

**Перспективи подальших досліджень:** оптимізація лікування хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом з урахуванням виявлених особливостей перебігу захворювання, змін кардіогемодинаміки й нейрогуморальних показників.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Манойленко Т.Г. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу (аналітико-статистичний посібник) / Манойленко Т.Г., Ревенько І.Л., Гандзюк А.В. – Київ, 2009. – 146 с.
2. Пархоменко О.М. Клініко-інструментальні маркери оцінки несприятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда / Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Шумаков О.В. // Укр. кардіол. журн. – 2005. – №6. – С. 10–18.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів «Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету і серцево-судинних захворювань». – Київ, 2008. – 29 с.
4. Сайгітов Р.Т. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме / Сайгітов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №2. – С. 42–49.
5. Скибчик В.А. Инфаркт миокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу: статеві особливості предикторів виникнення, клінічного перебігу та причин смерті / Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – №1 (6). – С. 45–51.
6. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення // Укр. мед. часопис. – 2007. – №2 (58), III/IV. – С. 72–77.
7. Сергейкин Р.В. Особенности течения инфаркта миокарда у больных, страдающих сахарным диабетом / Сергейкин Р.В., Ляшенко Г.Н., Шоенко Н.П., Мовчан М. Г. // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №3 (4). – С. 54.
8. Kim J.K. Recent changes in risk factors among women and men / Kim J.K., Alley D., Seaman T. // J. Womens Health. – 2006. – Vol. 15, №6. – P. 734–746.
9. Thielmann M. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes / Thielmann M., Massoudy P., Neuhauser M. // Circulation. – 2006. – Vol. 114, №1, Suppl. – P. 101–109.
10. Zeller M. Prevalence and Impact of Metabolic Syndrome on Hospital Outcomes in Acute Myocardial Infarction / Zeller M. // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1192–1198.

### Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб-1 ЗДМУ.

Михайловська Н.С., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб-1 ЗДМУ.

### Адреса для листування:

Михайловська Наталя Сергіївна. 69121, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 80. Тел.: (0612) 34 92 32

Рецензент: проф. В.В. Сиволап  
Поступила в редакцію 25.01.2011 г.