

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.	7
Введение.	9
ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ШКАЛ.	11
Классификация и характеристика моделей и шкал.	13
Разработка моделей и шкал	19
Оценка риска событий.	21
Проблемы и перспективы разработки моделей прогноза	24
Подходы к прогнозированию болезней.	26
Приложения для мобильных устройств	30
Двенадцать тезисов прогнозирования.	33
ГЛАВА 2. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ.	48
Риск сердечно-сосудистых событий.	48
Без атеросклеротических заболеваний.	48
Атеросклеротические заболевания	61
Хронические коронарные синдромы	64
Претестовая вероятность коронарной болезни	64
Прогноз коронарной болезни	70
Прогноз реваскуляризации	73
Риск кровотечений после стентирования	79
Интегральная оценка рисков после стентирования	82
Острые коронарные синдромы	85
Прогноз острой боли в груди.	85
Прогноз острого коронарного синдрома	92
Риск кровотечений.	97
Фибрилляция предсердий.	99
Риск фибрилляции предсердий	99
Краткосрочный прогноз	101

Эффект кардиоверсии	102
Риск инсультов и тромбоэмболий	103
Риск кровотечений	109
Интегральная оценка рисков	114
Выбор антикоагулянта	115
Эффективность катетерной абляции	117
Венозные тромбоэмболии	120
Претестовая вероятность легочной эмболии	120
Прогноз легочной эмболии	126
Госпитальная профилактика венозных тромбоэмболий	129
Риск рецидивов венозных тромбоэмболий	132
Риск кровотечений	135
Риск при злокачественных новообразованиях	137
Сердечная недостаточность	139
Риск сердечной недостаточности	139
Прогноз хронической сердечной недостаточности	141
Прогноз острой сердечной недостаточности	147
Повторные госпитализации	151
Прогноз после трансплантации сердца	152
Внезапная сердечная смерть	153
Систолическая дисфункция левого желудочка	155
Гипертрофическая кардиомиопатия	160
Синдром удлинённого интервала <i>QT</i>	163
Синдром короткого интервала <i>QT</i>	165
Синдром Бругада	167
Аритмогенная кардиомиопатия	169
Периоперационный риск	171
Сердечно-сосудистые риски при несердечной хирургии	171
Госпитальная смертность при сердечной хирургии	177
Преходящие нарушения мозгового кровообращения	181
Диагностика причины обморока	181
Риск инсульта при транзиторной ишемической атаке	185

Инсульт.	187
Риск инсульта.	187
Догоспитальная диагностика	188
Оценка тяжести и прогноза инсульта	191
Риск повторного ишемического инсульта	195
Внутричерепное кровоизлияние после тромболизиса	197
Риск кровотечений на антиагрегантах	198
ГЛАВА 3. НЕСЕРДЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ.	199
Коморбидность	199
Психические расстройства	202
Скрининг и тяжесть депрессии	204
Скрининг и тяжесть тревоги	210
Непсихотические дисфункции	212
Уровень воспринимаемого стресса	213
Скрининг расстройств потребления алкоголя	214
Скрининг когнитивных нарушений.	216
Критические состояния.	217
Госпитальная смертность.	217
Острый респираторный дистресс-синдром	223
Раннее предупреждение ухудшения состояния в госпитале	224
Прогноз желудочно-кишечных кровотечений	226
Прогноз кишечных кровотечений	228
Болезни печени	229
Прогноз алкогольного гепатита	229
Риск фиброза печени	231
Прогноз цирроза печени	234
Острая печеночная недостаточность на фоне хронической	236
Респираторные болезни.	238
Претестовая вероятность пневмонии	238
Прогноз пневмонии	239
Прогноз хронической обструктивной болезни легких.	243

Прогноз обострения хронической обструктивной болезни легких	246
Прогноз госпитальной смертности от COVID-19	248
Скрининг обструктивного апноэ сна	249
Болезни почек	250
Риск хронической болезни почек	250
Прогрессирование хронической болезни почек	250
Риск смерти при хронической болезни почек	253
Риск контрастной нефропатии	254
Ревматические болезни	256
Активность анкилозирующего спондилита	256
Активность ревматоидного артрита	258
Активность системной красной волчанки	259
Эндокринные болезни	261
Рецидивы болезни Грейвса	261
Риск сахарного диабета 2-го типа	262
Осложнения диабета 2-го типа	264
Гериатрия	267
Скрининг старческой астении	267
Риск нежелательных реакций на лекарства	270
Заключение	272
Приложение	273
Литература	330
Предметный указатель	409

Глава 1

Прогнозирование с помощью шкал

Одним из быстро прогрессирующих направлений в клинической медицине, несомненно, является прогнозирование заболеваний с помощью специальных моделей и шкал. В одном из последних обзоров насчитали 1382 сердечно-сосудистые прогностические модели и шкалы (Wessler B. et al., 2021). Число последних увеличилось почти в 3 раза за последнее десятилетие по сравнению с предыдущим (Wessler B. et al., 2017).

Использование последних считается оптимальным и более эффективным, нежели простая оценка выраженности клинических симптомов и лабораторных тестов (рис. 1.1). И только отсутствие точных, надежных и валидизированных моделей и шкал для некоторых заболеваний оставляет традиционные подходы в медицинской практике.

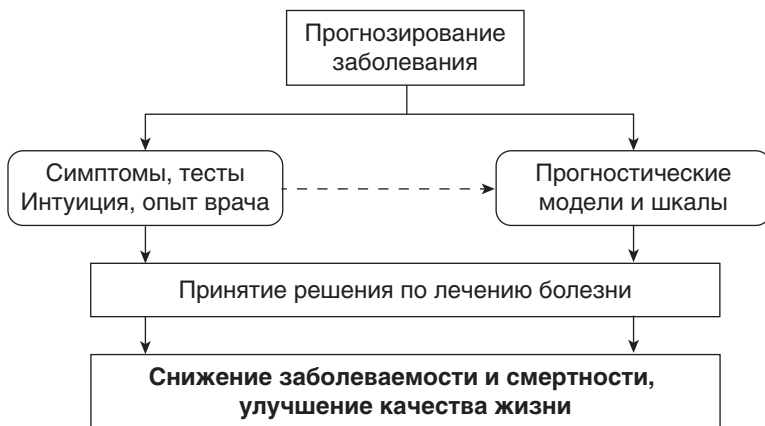


Рис. 1.1. Подходы к прогнозированию болезней, основанные на рисках и традиционной оценке симптомов и тестов

Более точная оценка прогноза заболевания позволяет эффективнее использовать лечебные ресурсы, включая хирургическое лечение и дорогостоящие высокотехнологичные устройства.

С целью выбора госпитального лечения и интенсивной терапии при острых коронарных синдромах (ОКС) без подъема сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) широко используется шкала GRACE. При назначении оральных антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) опираются на результаты шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED; для оценки сердечно-сосудистого риска и назначения статинов рекомендованы шкалы SCORE2 и PCE; выбор хирургического метода лечения коронарной болезни сердца основан на шкале SYNTAX; для отбора пациентов на трансплантацию печени используют шкалу MELD; терапия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется шкалой ABCD; при госпитализации пациентов с внебольничной пневмонией рекомендуют шкалу CRB-65 и т.д.

Помимо предсказания течения заболеваний, шкалы широко используются для стандартизации и количественных оценок в рандомизированных клинических исследованиях, при определении эффективности работы учреждений и подразделений, учете рационального использования ресурсов здравоохранения.

Применение такого подхода для прогнозирования в реальной клинической практике имеет свои преимущества и недостатки.

Преимущества прогностических шкал:

- унификация принятия решения;
- отсутствие существенной зависимости от опыта и квалификации врача;
- количественная оценка состояния и прогноза;
- оперативное использование на мобильных устройствах;
- автоматический расчет при электронной истории болезни;
- возможность контроля.

Недостатки, присущие многим прогностическим шкалам:

- групповой прогноз;
- учет ограниченного числа предикторов;
- неопределенность временного лага прогноза;
- статический характер прогноза;
- зависимость от популяции;
- ограниченность определенным заболеванием или вариантом болезни;
- многообразие форм и сложности использования;
- отсутствие интеграции в существующие алгоритмы терапии;
- многочисленность шкал и сложность выбора.

Строго говоря, шкалы могут использоваться, если доказано, что их применение достоверно улучшает прогноз по сравнению с решениями врача без использования шкал. Однако такие исследования проводятся крайне редко и отсутствуют для большинства распространенных шкал, даже одобренных в клинических рекомендациях.

Пока высококвалифицированные специалисты редко используют шкалы, полагаясь на собственные оценки прогноза, основанные на опыте, знаниях и интуиции, однако очевидно, что за математическими системами прогнозирования будущее.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛЕЙ И ШКАЛ

С целью облегчения работы с прогностическими моделями и созданными на их основе упрощенными шкалами предлагаем их классификацию, представленную в табл. 1.1. Примером универсальной шкалы может быть шкала прогноза любых хирургических операций ACS NSQIP, в то время как индекс VQI-CRI предназначен только для сосудистых операций, а шкала NCDR CathPCI Risk — для коронарных вмешательств.

Таблица 1.1. Классификация прогностических моделей и шкал

Критерий	Виды
Область применения	Универсальные Специализированные
Период прогноза	Краткосрочный (до 1 мес) Среднесрочный (1 мес–1 год) Долгосрочный (>1 года)
Математический метод	Регрессия Нейронные сети Случайный лес Бустинг
Различение групп риска (С-статистика)	Отличное (0,91–1,00) Хорошее (0,81–0,90) Среднее (0,71–0,80) Плохое (0,61–0,70) Очень плохое (<0,61)
Пригодность для практики	Валидизированные Невалидизированные
Этап лечения	Диагностический Лечебный

Шкалы имеют различный лаг прогноза, в зависимости от решаемых задач, например до 24 ч у шкалы NEWS раннего предупреждения неблагоприятных событий в стационаре и до 10 лет у шкалы сердечно-сосудистого риска SCORE. Некоторые шкалы позволяют осуществлять прогноз как на небольшие интервалы времени, так и на длительные (HEART, GRACE 2).

Важной характеристикой шкалы является оценка качества разграничения (дискриминации) пациентов в соответствии с риском наступления события.

С этой целью используется анализ кривой ROC, которая объединяет показатели чувствительности и специфичности в виде функции частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 – специфичность) (рис. 1.2). Для ROC-анализа можно воспользоваться онлайн-калькулятором (<http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html>) исследователей из университета Johns Hopkins. Каждая точка кривой ROC соответствует паре чувствительность/специфичность принятого порога. Чем выше и левее расположена кривая, тем лучше.

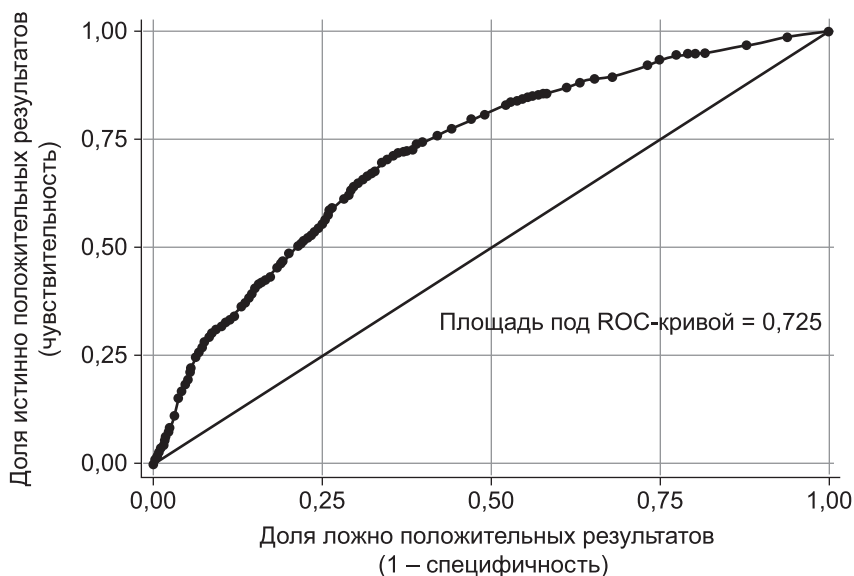


Рис. 1.2. ROC-кривая шкалы Alberta для оценки 6-месячной смертности после начала диализа (Wick J. et al., 2017)

Площадь под кривой AUC (Area Under the Curve) позволяет оценить, как хорошо шкала различает диагностические группы, и представлена в показателе С-статистика (concordance statistic). С-статистика дает общее представление о модели и обычно ранжируется в диапазоне от идеального (1,0) до случайного выбора (0,5).

Чем больше значение, тем выше вероятность, что пациент с прогнозируемым событием будет иметь более высокое значение по шкале, чем пациент, у которого событие не произошло. Например, значение 0,9 по шкале прогноза смертности означает, что при случайной выборке умершие в 90% случаев будут иметь более высокие показатели по шкале, чем выжившие.

Низкая С-статистика не означает, что применение шкалы нецелесообразно. Авторитетные экспертные группы рекомендуют применять и активно продвигают шкалу CHA₂DS₂-VASc для оценки риска инсульта у пациентов с ФП и пожизненного назначения пероральных антикоагулянтов, при том что у разработчиков С-статистика шкалы составила очень скромный показатель 0,61 и даже не превзошла показатель предшествующей шкалы CHADS (Lip G. et al., 2010).

Важно также учитывать разброс значений показателя — 95% доверительный интервал (ДИ). Если в доверительный интервал попадает величина 0,5, то С-статистика считается незначимой.

По величине С-статистики на одинаковых группах пациентов сравнивают разные шкалы. Например, по результатам ряда исследований прогноза риска инсульта у пациентов с ФП С-статистика шкалы ATRIA была несколько выше популярной модифицированной бирмингемской шкалы CHA₂DS₂-VASc: 0,66–0,71 в сравнении с 0,65–0,69 соответственно (Aspberg S. et al., 2016; Zhu W. et al., 2017; van den Ham H. et al., 2015). Такие данные, однако, не привели к отказу от шкалы CHA₂DS₂-VASc, в том числе за счет лучшего выделения группы низкого риска тромбозов эмболий.

Вместе с тем нельзя сравнивать шкалы, ориентируясь только на С-статистику, поскольку клиническая значимость ложноположительных и ложноотрицательных прогнозов может существенно отличаться. Например, лучшая градация риска бывает связана с большей специфичностью, а не чувствительностью. Так, шкала HCM Risk-SCD позволяла реже рекомендовать кардиовертер-дефибриллятор пациентам без риска внезапной смерти, однако чаще пропускала пациентов с возможной остановкой сердца по сравнению с рекомендациями американских кардиологических обществ (Leong K. et al., 2018).

Соответствие наблюдаемых и предсказанных исходов (калибровка) оценивается обычно с помощью критерия согласия Хосмера–Лемешева (χ^2): чем он ниже, тем лучше. Можно использовать расчет коэффициента корреляции. Строится график, с помощью которого визуализируются наблюдаемые и ожидаемые (в соответствии со шкалой риска) частоты прогнозируемых событий. Если согласие полное, точки выстраиваются в виде диагональной прямой (рис. 1.3). Калибровка существенно зависит от размеров выборки.

Для улучшения калибровки проводят дополнительную настройку формулы прогноза с помощью коэффициентов. Например, использование несложной рекалибровки распространенных шкал оценки сердечно-сосудистого риска PCE и SCORE, для которых свойственна переоценка реального риска, позволила улучшить их прогностическую точность (Wood A. et al., 2019). Дополнительная калибровка фремингемской шкалы FRS CHD значительно повысила точность прогноза коронарных событий у пациентов с дисфункцией почек (рис. 1.4).

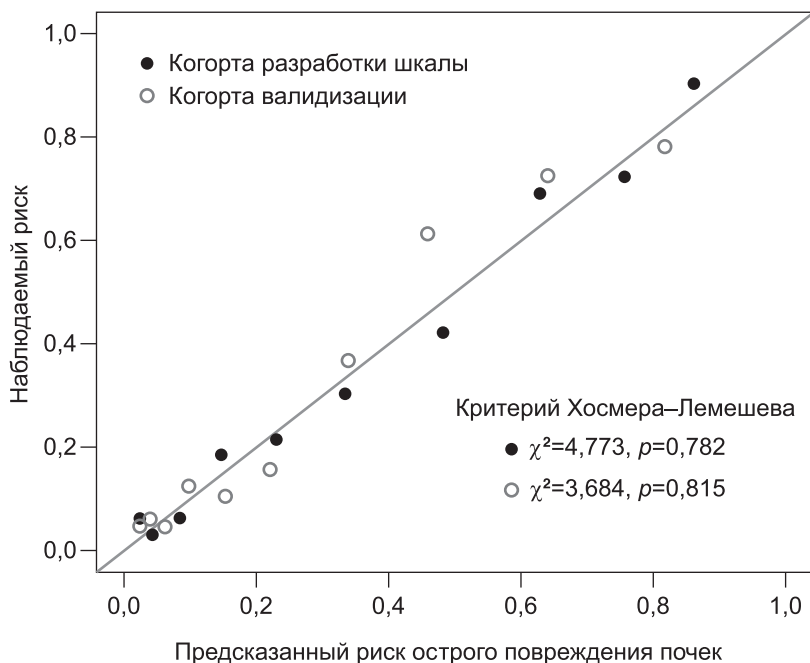
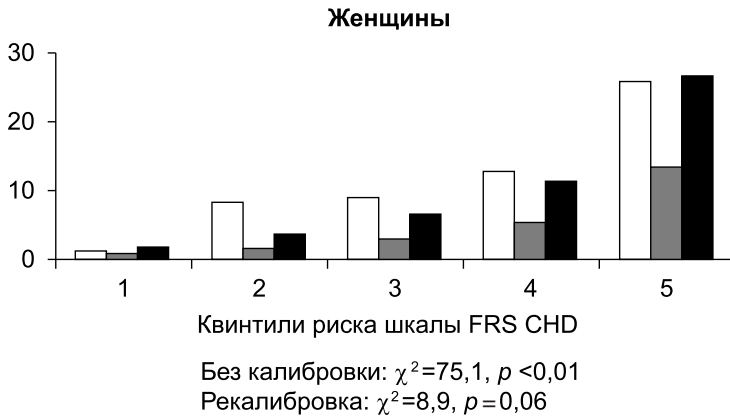
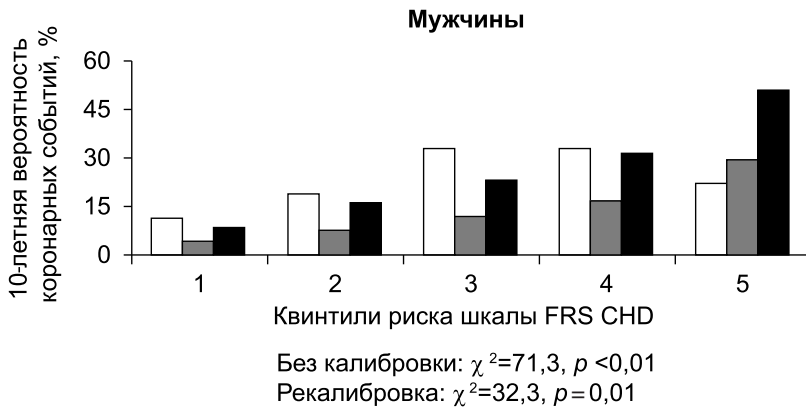


Рис. 1.3. Калибровочный график шкалы прогноза острого повреждения почек при декомпенсации сердечной недостаточности (Zhou L. et al., 2016)



- Наблюдаемые события
- Предсказанные события (калибровка -)
- Предсказанные события (калибровка +)

Рис. 1.4. Улучшение прогноза после рекалибровки шкалы FRS CHD (Weiner D. et al., 2007)

Учитывая изменения в популяции, происходящие со временем, совершенствование профилактических и лечебных методов, целесообразно повторять калибровку шкалы. Например, повторная калибровка шкалы SCORE на основании Национального германского

исследования привела к снижению средней оценки 10-летнего риска фатальных ССЗ на 29%, а доля людей в группе высокого риска уменьшилась на 50% (Rücker V. et al., 2016).

Для решения вопроса о возможности применения шкалы последняя должна быть валидизирована (проверена на пригодность). Проверка пригодности шкалы проводится независимыми исследователями на других группах пациентов в разных регионах проживания, а не только на части пациентов данного исследования, не включенных в группу отбора прогностических факторов. Особенно важна проверка прогностических возможностей у пациентов разных возрастов, полов, рас, при распространенных коморбидных заболеваниях. Большинство предложенных шкал не прошло внешней валидизации, например из 408 прогностических моделей у пациентов с ХОБЛ были независимо проверены только 38 (Bellou V. et al., 2019).

Результаты оригинального исследования сравнивают с результатами проверяющего независимого исследования (рис. 1.5). Обычно С-статистика независимых исследований ниже, но именно на эту оценку и следует ориентироваться. Применение недостаточно проверенной шкалы может привести к существенным ошибкам.

Деление шкал на диагностические и лечебные порой весьма условно, так как выделение групп риска определяет дальнейшую тактику лечения.

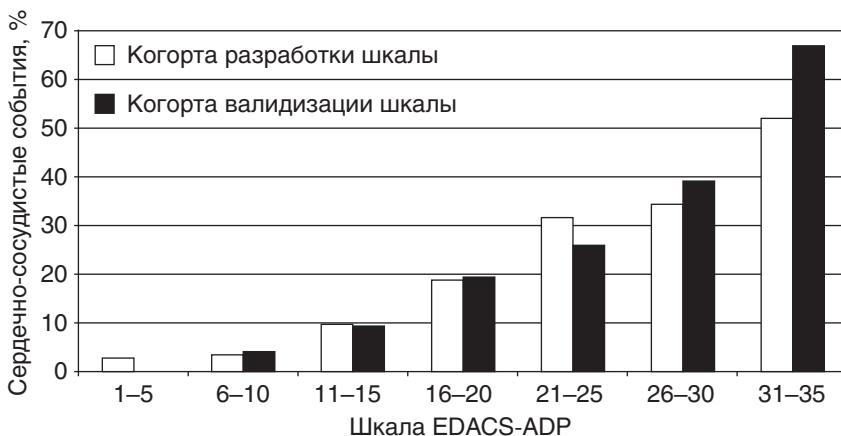


Рис. 1.5. Валидизация прогноза сердечно-сосудистых событий шкалы EDACS-ADP у пациентов с острыми болями в груди (Than M. et al., 2014)

РАЗРАБОТКА МОДЕЛЕЙ И ШКАЛ

Существует большое разнообразие шкал, созданных по разным принципам, использующим разные критерии и предикторы. Общая схема создания прогностической модели представлена на рис. 1.6.

Ключевыми вопросами построения прогноза являются выборка пациентов с определенным заболеванием и отбор предикторов для исследования и математической модели. Никакая совершенная математика не поможет выделить информацию, если она отсутствует в исходных данных.

Для более надежного отбора предикторов требуется достаточно большое число пациентов. Например, шкалы CHA2DS2-VASc и GRACE были созданы на основе анализа данных 1084 и 11 389 пациентов соответственно.

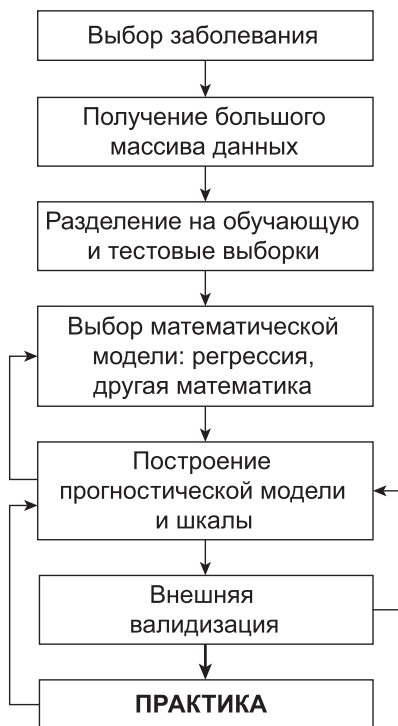


Рис. 1.6. Алгоритм создания прогностической модели

Вместе с тем использование не отобранной когорты пациентов, а большого массива разнородных данных может снизить точность классификации рисков и близость прогноза к частоте реальных событий.

Если имеются непрерывные переменные, нежелательно проводить категоризацию, разбивая весь диапазон на несколько интервалов с присвоением баллов, или использовать линейное моделирование, поскольку значительно ухудшается качество модели (рис. 1.7).

Разработка прогноза в медицине чаще основана на регрессионных моделях. Например, в шкале SCORE использована регрессия Вейбулла, во второй версии шкалы GRACE — регрессия Кокса, а в шкале CHA₂DS₂-VASc — логистическая регрессия.

Ограничением регрессионных моделей является линейный характер связей, в то время как возраст и смертность или индекс массы тела и заболеваемость, очевидно, связаны нелинейно. Другой проблемой регрессии является жесткость модели, которая при использовании на другой группе пациентов часто заметно ухудшает прогноз.

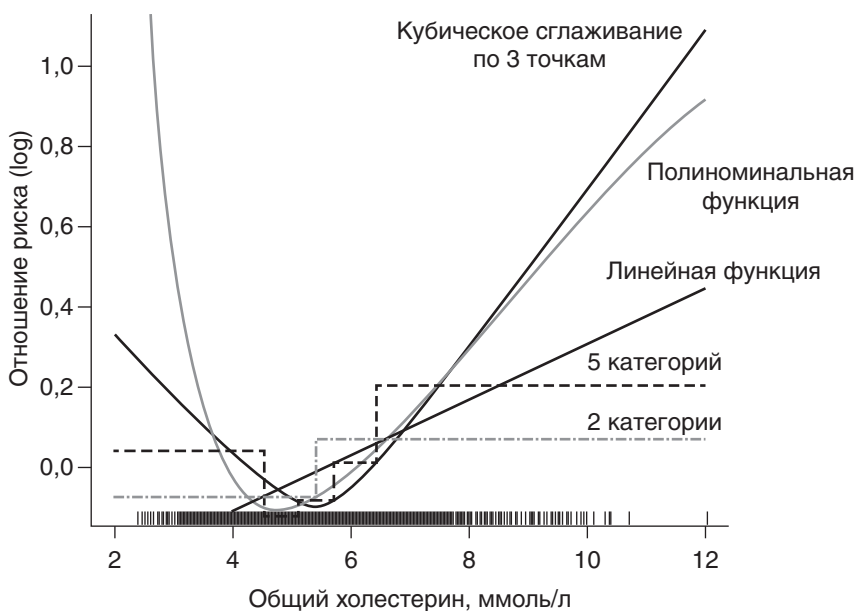


Рис. 1.7. Моделирование связи холестерина с частотой сердечно-сосудистых болезней (Collins G. et al., 2016)

В последние годы активно разрабатываются прогностические модели с использованием машинного обучения.

Для количественного сравнения прогностических моделей используют остаточный индекс реклассификации с диапазоном значений от -2 до $+2$, указывающих на успешную повторную классификацию при позитивных значениях и неуспешную при негативных.

Важно использовать для разработки, валидации и калибровки моделей современные данные, поскольку частота и структура заболеваний могут меняться. Например, наблюдаемое во многих странах снижение популяционного риска ССЗ может привести к переоценке риска (Pate A. et al., 2020).

Для повышения качества представления результатов исследований с использованием прогностических моделей в публикациях созданы рекомендации TRIPOD (The Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis, Отчетность по многомерной модели прогнозирования для индивидуального прогноза или диагноза), включающие 22 пункта (Collins G. et al., 2015).

ОЦЕНКА РИСКА СОБЫТИЙ

Широкое использование шкал может существенно изменить медицинскую практику. Например, если использовать шкалу QRISK для оценки сердечно-сосудистого риска, то почти 3,8 млн населения Соединенного Королевства можно дополнительно рекомендовать прием статинов (Pate A. et al., 2019).

Любые модели и шкалы дают ошибочные оценки при сопоставлении с реальными событиями. Например, у 7% пациентов с низким риском ССЗ по шкале PCE при компьютерно-томографической (КТ) ангиографии выявляли стеноз коронарных артерий $\geq 50\%$ (рис. 1.8). Однако широкое использование более точных тестов имеет свои недостатки, а претестовая оценка вероятности может существенно сократить число неинформативных дорогостоящих и потенциально опасных тестов.

Пациенты склонны переоценивать риски неблагоприятных событий. Например, 53% пациентов с ФП оценивали ежегодный риск инсульта выше 20%, хотя по шкале CHA₂DS₂-VASc таких оценок не было. Аналогично оценка ежегодного риска кровотечений $>10\%$ выявлена у 54% пациентов, хотя по шкале HAS-BLED таких пациентов было