

АЙДУМОВА ОЛЕСЯ ЮРЬЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И ПЕРЕНЕСЕННЫМ
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара, 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Щукин Юрий Владимирович**

Официальные оппоненты:

Максимов Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, заведующий кафедрой.

Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С.Зимницкого, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург

Защита диссертации состоится «14» февраля 2024 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2023>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Первую позицию в списке десяти ведущих причин смертности по-прежнему занимают сердечно-сосудистые заболевания. В мире на 2000 г. число случаев сердечно-сосудистой смерти возросло более чем на 2 миллиона и в 2019 г. достигло почти 9 миллионов [World Health Organization [website], 2020]. Ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда (ИМ), является ведущей причиной в структуре смертности. Средний возраст умерших от ишемической болезни сердца по отечественным данным составил 73,6 (12,5) лет. Следует отметить, что 50% пациентов пришлось на возрастную категорию 70-79 лет [Самородская И.В. и др., 2020]. При этом наибольшее число пациентов, умерших от инфаркта миокарда, имели возраст 70-90 лет, а наименьшая положительная динамика стандартизированных показателей смертности от инфаркта миокарда при сравнении данных 2015 года с 2006 годом отмечается у мужского населения в возрасте 70-79 лет [И.В. Самородская и др., 2017].

Необходимо отметить, что современные клинические рекомендации опираются на данные клинических исследований, при проведении которых в течение длительного времени исключались пациенты пожилого возраста. [Ю.Д. Рыжкова и др., 2019; T. Petroni et al., 2016].

По данным литературы, пациенты пожилого и старческого возраста с ИМ вследствие высокого уровня коморбидности, высокого риска развития осложнений, частой атипичной клинической картины течения инфаркта миокарда, а также худшего прогноза представляют отдельную категорию пациентов [H. D. White et al., 2016; G. L. Alonso Salinas et al., 2018]. Это связано с неоднородностью исследуемой группы пациентов и существованием различных вариантов старения. Синдром старческой астении (ССА) рассматривается в литературе как неблагоприятный вариант старения и является фактором, ухудшающим прогноз и увеличивающим возможность негативных исходов. Развитие ССА повышает риск госпитализаций в 1,2-1,8 раз, развития функциональных дефицитов в 1,6-2,0 раза, смерти в 1,8-2,3 раза, физических ограничений в 1,5-2,6 раз, падений и переломов в 1,2-2,8 раз [S. Vermeiren et al., 2016]. Доказано, что у пациентов пожилого и старческого возраста вероятность неблагоприятного исхода чаще связана с наличием старческой астении, а не с возрастом. Таким образом, в клинической практике ССА является не только гериатрическим синдромом, нуждающимся в диагностике и лечении, но и потенциальным компонентом прогностических моделей [M. Ambrosetti, 2018]. Выявление наличия и тяжести ССА может рассматриваться как маркер высокого риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов [F. Crea, 2022]. Тактика ведения пациента с ИМ пожилого и старческого возраста также неоднозначна и практически не изучена при наличии ССА [О. Ю. Айдумова и др., 2019; N. Tegn, 2016].

NT-proBNP является концевым фрагментом прогормона BNP (Brain Natriuretic Peptide), экспрессирующегося в ответ на перерастяжение миокарда предсердий и желудочков сердца [M. Edvinsson et al., 2016]. Уровень NT-proBNP возрастает в крови пациентов с ИМ, отражая прогноз заболевания, и является свидетельством развития сердечной недостаточности (СН). Высокая концентрация в сыворотке крови NT-proBNP у пациентов с ИМ рассматривается как прогностический фактор неблагоприятного события, такого как рецидив ИМ, прогрессирование СН или смерти в течение первого месяца, 10 месяцев после ИМ [Ю. А. Дылева и др., 2018]. Определение NT-proBNP при остром инфаркте миокарда позволяет спрогнозировать размер зоны некроза, а также тяжесть постинфарктной сердечной недостаточности и дальнейший прогноз пациентов.

Более чувствительным маркером течения ИМ является уровень стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2). Так, высокий уровень ST2 в первые 24 часа ИМ

ассоциирован с осложненным госпитальным периодом ИМ, развитием постинфарктной стенокардии, нарушений ритма сердца и тяжелой острой сердечной недостаточности [О. В. Груздева и др., 2016].

Данные биомаркеры также представляют ценность в оценке отсроченного прогноза неблагоприятных исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда. При этом по сведениям литературы, наибольшей предсказательной ценностью обладают мультимаркерные прогностические модели неблагоприятного исхода [J. Yu et al., 2017].

Перспективными биомаркерами прогноза пациентов в течение года после острого ИМ представляются фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), гликопротеин, стимулирующий пролиферацию эндотелиоцитов и участвующий в активации и регуляции физиологического и патологического ангиогенеза и фактор роста фибробластов 21 Fibroblast growth factor 21 (FGF21), препятствующий развитию гипертрофии и неблагоприятного ремоделирования миокарда с его последующей дилатацией и развитием систолической дисфункции после перенесенного инфаркта миокарда [H. Sunaga et al., 2019; A. Planavila et al., 2013]. VEGF также принимает участие в постинфарктном ремоделировании левого желудочка, способствует развитию коллатерального кровообращения и устойчивости миокарда к локальной ишемии, препятствует дилатации камер сердца и снижению систолической функции левого желудочка.

В то же время остается малоизученным вопрос о прогностических уровнях данных биомаркеров у лиц старше 65 лет, в том числе с ССА и преастиении.

Используемые на данный момент прогностические шкалы неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ учитывают возраст пациентов, но не отражают их гериатрический статус и уровень концентрации биомаркеров. Учитывая наличие различных вариантов старения, в частности наличие синдрома старческой астении, и различную выраженность гериатрических синдромов у лиц с ИМ пожилого и старческого возраста, представляется перспективным создание прогностических шкал оценки риска развития неблагоприятных событий с учетом гериатрического статуса пациентов и их биомаркерного профиля.

Степень разработанности темы исследования. Прогнозирование неблагоприятного исхода постгоспитального периода инфаркта миокарда является актуальной темой в современной кардиологии. В литературе описаны различные варианты прогностических моделей для оценки прогноза развития неблагоприятных событий в течение года после перенесенного ИМ. Так, Шишкина Е.А. с соавторами предлагает многомерную логистическую модель с включением в качестве предикторов неблагоприятного исхода индекса нарушения локальной сократимости, фракцию выброса левого желудочка по Симпсону и уровня гемоглобина. Существенным ограничением данной модели является ее применимость только к лицам младше 60 лет [О. В. Шишкина, 2020]. Также в литературе имеются сведения о влиянии коморбидного фона на прогноз пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда, описаны прогностические модели у исследуемой когорты пациентов с учетом их коморбидного статуса [М. В. Зыков, 2021]. Были предложены модели только на основе уровня современных биомаркеров (NT-proBNP, ST2, пентраксин -3), разработанные для лиц среднего возраста 61,4 (1,7) года [А. Ф. Хамитова, 2020]. Таким образом, в литературе недостаточно данных о прогнозировании течения постгоспитального периода ИМ у лиц старше 70 лет, предложенные модели не учитывали наличие ССА, не уточнена роль VEGF и FGF21 у данной категории пациентов. Таким образом, представляется актуальным создание прогностической модели с учетом как биомаркерного профиля и параметров эхокардиографии, так и гериатрического статуса пациента.

Цель исследования. Разработать прогностическую модель риска развития неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда с учетом наличия синдрома старческой астении.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность ССА у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда.
2. Оценить клинические, лабораторные и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, коронарная ангиография) показатели у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия ССА.
3. Оценить биомаркерный профиль (концентрации NT-proBNP, ST2, FGF21, VEGF) в зависимости от наличия или отсутствия ССА и преаестении у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда.
4. Определить предикторы, влияющие на прогноз и риск развития неблагоприятных исходов у пациентов старше 70 лет с ИМ в течение года.
5. Разработать модель прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий, ориентированной на пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда с учетом гериатрического статуса.

Научная новизна. Определена распространенность ССА и преаестении у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. Оценен клинико-лабораторный статус и функциональные параметры у пациентов с ИМ старше 70 лет в зависимости от наличия ССА и преаестении, выявлены клинические особенности пациентов старше 70 лет с ИМ, набравших 3 и более баллов по опроснику «Возраст не помеха». Выявлены значимые предикторы неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у пациентов с ИМ старше 70 лет: NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл, ST2 $\geq 8,2$ нг/мл, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, возраст старше 80 лет, скорость клубочковой фильтрации (при поступлении) менее 55 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI, фракция выброса левого желудочка по Симпсону менее 45%, индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка более 1,55 и систолическое давление в легочной артерии более 38 мм рт.ст., отсутствие ЧКВ в текущую госпитализацию. Разработаны прогностические модели риска наступления неблагоприятного события у пациентов с инфарктом миокарда старше 70 лет с учетом гериатрического статуса. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев с учетом наличия синдрома старческой астении» №2023663676 (Дата государственной регистрации 27.06.2023г) и «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев без учета наличия синдрома старческой астении» № 2023664765 (Дата государственной регистрации 27.06.2023г).

Теоретическая и практическая значимость. В ходе исследования выявлено, что уровень NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл и ST2 $\geq 8,2$ нг/мл являются предикторами неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев. Наличие 3 и более баллов по скрининговому опроснику «Возраст не помеха» ассоциировано с неблагоприятным клиническим исходом в течение 12 месяцев у исследуемой категории пациентов. Было подтверждено, что инвазивная стратегия является предпочтительной при ведении пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда, выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в текущую госпитализацию ассоциировано со снижением риска неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев. Разработаны прогностические модели с расчета вероятности неблагоприятного исхода у данной категории пациентов с учетом уровня биомаркеров и гериатрического статуса, на основании которых созданы 2 программы ЭВМ для быстрого

автоматизированного подсчета вероятности неблагоприятного исхода и выявления пациентов высокого риска постгоспитального периода. Это позволит своевременно оптимизировать лечение, меры вторичной профилактики, а также тактику ведения пациентов практическими врачами на амбулаторном этапе.

Методология и методы исследования. Данные отечественных и зарубежных исследователей в области прогнозирования исходов после перенесенного инфаркта миокарда, а также особенностей течения инфаркта миокарда в госпитальном и постгоспитальном периоде у лиц пожилого и старческого возраста явились теоретической основой проведенной работы. Анализ литературных данных по выбранной проблематике позволил определить степень разработанности темы, сформировать цель, задачи и в соответствии с ними был определен объект и методы исследования, разработан дизайн исследования. Дизайн исследования и методы статистической обработки опирались на принципы доказательной медицины. При выполнении исследования и анализе полученных данных применялись так общенаучные методы (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) так и специальные методы (физикальные, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования).

Положения, выносимые на защиту:

1. По результатам анкетирования пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда по опроснику «Возраст не помеха» «крепкие» пациенты составили 50%, «прехрупкие» - 32,6% и синдром старческой астении был выявлен у 17,4% пациентов. Пациенты старше 70 лет с инфарктом миокарда, набравшие три и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» по сравнению с пациентами с количеством баллов менее 3, имеют статистически значимо выше уровни биомаркеров миокардиального стресса (NT-proBNP) и фиброза (ST2).

2. Комбинированной конечной точки в течение 1 года достигли 26 (28,26%) пациентов. Наличие 3 и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» ассоциировано с ухудшением прогноза пациентов старше 70 лет с ИМ. Среди пациентов с неблагоприятным исходом 22 человека (23,91%) оказались «хрупкими» и «прехрупкими», а 4 пациента (4,35%) – крепкими ($p=0,001$).

3. Предикторами неблагоприятных исхода в течение 12 месяцев после ИМ у пациентов старше 70 лет являются уровень NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл ($p<0,001$) и ST2 $\geq 8,2$ нг/мл ($p<0,001$), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе ($p=0,005$), возраст старше 80 лет ($p=0,001$), скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ (при поступлении) ≤ 55 мл/мин/1,73 м² ($p=0,004$), фракция выброса левого желудочка по Симпсону $\leq 45\%$ ($p<0,001$), индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка $\geq 1,55$ ($p=0,004$) и систолическое давление в легочной артерии ≥ 38 мм рт.ст. ($p=0,003$).

4. Разработанные модели оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ с учетом и без учета наличия синдрома старческой астении демонстрируют адекватность и хорошее качество. Для модели I при ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,87 (95% ДИ 0,79-0,95), чувствительность и специфичность - 86% и 71% соответственно, $p<0,001$. Для модели II при ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,90 (95% ДИ 0,83-0,96), чувствительность и специфичность - 82% и 76% соответственно $p<0,001$. Модели могут применяться с целью определения риска неблагоприятного исхода в течение 1 года у пациентов старше 70 лет с ИМ, как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: VIII международном

образовательном форуме «Российские дни сердца», г. Санкт-Петербург, 22-24 апреля 2021г; XIII кардиологов республики Казахстан с международным участием, Казахстан, г.Астана, 3-4 июня 2021г; XII, XIII Международном конгрессе «Кардиологи на перекрестке наук» 25-27 мая 2022г г. Тюмень, 27-29 апреля 2023г, г. Томск; XI, X Международном форуме кардиологов и терапевтов, г. Москва. Фонд Кардиопрогресс. 2022г, 2023г.; X Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», 12-13 ноября 2021г; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – (Самара - 2019, 2020, 2021, 2022г): молодые ученые – медицине»; Российском национальном конгрессе кардиологов 2021г (г. Санкт-Петербург), 2022г (г.Казань), 2023г (г.Москва); Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность — 2022», 9-10 декабря 2022г, г. Москва; IX (13-14 мая 2022г, г.Москва), X (22-23 июня 2023г, г.Кемерово) Форуме молодых кардиологов.

Внедрение результатов исследования в практику. На основании результатов диссертационной работы методика прогнозирования неблагоприятного клинического исхода в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда внедрена в лечебную работу кардиологических отделений Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и программу обучения студентов и ординаторов на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии института клинической медицины ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором лично определены тема, цель и задачи работы, разработан дизайн исследования, определены группы пациентов. Включение и исключение пациентов из исследования, сбор данных, опрос, осмотр пациентов и формирование базы данных проведены непосредственно автором. Наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев и последующий анализ статистических данных осуществлялись также автором. Разработаны 2 прогностические модели, на основании которых созданы 2 программы ЭВМ. Также автором подготовлены и опубликованы статьи в журналах из перечня ВАК Минобрнауки России, в том числе входящие в международную базу Scopus. Главы диссертационной работы написаны лично автором. Вклад автора в работу является определяющим на всех этапах исследования, анализа данных, публикации и обсуждения полученных результатов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 1 – в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев с учетом наличия синдрома старческой астении» №2023663676 (Дата государственной регистрации 27.06.2023г) и «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев без учета наличия синдрома старческой астении» № 2023664765 (Дата государственной регистрации 27.06.2023г).

Соответствие заявленным специальностям. Диссертационная работа на соискание учёной степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 3.01.20 «Кардиология» и выполнена согласно плану НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации темы АААА-А20-120060890050-7 от 08.06.2020г).

Объём и структура диссертационной работы. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Библиографический указатель включает 180 источников. Работа содержит 27 таблиц и 10 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и дизайн исследования

Работа основана на проспективном наблюдательном когортном исследовании, выполненном в 2020-2021 гг. на базе кардиологических отделений №1 и №2 Клиник федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В работу были включены 92 пациента старше 70 лет с острым инфарктом миокарда, давшие согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил 77,28(5,92) лет, медиана и квартили: 77,00 (71,25; 82,00) лет, мужчин было 44 человека (47,8%).

Критерии включения в исследование: возраст 70 лет и старше, наличие острого инфаркта миокарда, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, проживание с родственниками, осуществляющими уход за пожилым пациентом. Критерии не включения: наличие эндокринной патологии (кроме сахарного диабета 2 типа); онкологических заболеваний с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года; анамнестических данных о наследственной патологии системы гемостаза, выраженная печеночная недостаточность (наличие цирроза печени, повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) более чем в 5 раз), выраженная почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² по СКД-ЕП), дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца тяжелой степени по данным эхокардиографии, одинокое проживание или проживание в хосписе.

У всех пациентов инфаркт миокарда был верифицирован согласно критериям, изложенным в Клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы и с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. В исследуемой когорте 63 пациента (68,5%) имели ИМ без подъема ST и 29 пациентов (31,5%) – ИМ с подъемом ST.

При включении в исследование всем пациентам проводились опрос и объективный осмотр, анализ данных электрокардиограммы, коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства (если было проведено), выполнялись инструментальные (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) и лабораторные методы обследования (общий клинический анализ крови с определением содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов; биохимический анализ крови с определением концентраций глюкозы, показателей липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности, триглицериды), электролитов, мочевины, креатинина, общего белка, печеночных трансаминаз). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕП (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Оценка гериатрического статуса, коморбидности с применением индекса Чарлсона (Index Charlson) и взятие крови для определения концентраций изучаемых биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза выполнялись на 5-е сутки после госпитализации после стабилизации состояния. Контроль биомаркеров проводился однократно при включении в исследование. Для диагностики ССА применяли опросник «Возраст не помеха», гериатрические синдромы оценивались по шкалам, применимым к пациентам с острым ИМ: оценка двигательной активности выполнялась по результатам теста «Встань и иди» с фиксацией времени, функциональной активности - с использованием индекса Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index), нутритивного статуса - по краткой шкале оценки питания (Mini Nutritional

assessment, MNA), морального статуса - по шкале Philadelphia Geriatric Morale Scale, психического статуса - по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Комплексная гериатрическая оценка не проводилась в связи с противопоказанием (наличие у пациентов острого заболевания). Определение концентраций изучаемых биомаркеров выполнялось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) были измерены уровни NT-proBNP с помощью набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» А-9102 ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), sST2 - «SEN820Hu», производство Cloud-Clone Corp. (США), VEGF - «SEC918Hu», производство Cloud-Clone Corp. (США) и FGF21 - «VEGF-ИФА-БЕСТ» А-8784, ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Далее по результатам опросника «Возраст не помеха» пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n=46 (50%)) – с количеством баллов 3 и выше, которые соответствовали возможному наличию у пациента ССА и преаестении, и II группа (n=46 (50%)) – с количеством баллов 0-2, без синдрома старческой астении. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1. Группы различались статистически значимо по возрасту и тяжести хронической болезни почек. Пациенты с ССА и преаестении были старше, имели более низкую скорость клубочковой фильтрации. Пациенты же из II группы чаще имели ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. По остальным параметрам группы статистически не различались. По данным лабораторных исследований пациенты с ССА и преаестении имели более низкий уровень гемоглобина и эритроцитов по сравнению с группой «крепких» пациентов. При этом у четверти пациентов из I группы имела место анемия легкой степени. По показателям липидного профиля, а также уровню вч-тропонина Т по группам пациентов статистически значимых различий не получено. По данным электрокардиографии, зарегистрированной в 12 стандартных отведениях при поступлении синусовый ритм на ЭКГ при поступлении, имели 75% пациентов (n=69), фибрилляция предсердий выявлена в 25% случаев (n=23). При этом фибрилляция/трепетание предсердий статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с ССА и преаестении. При оценке динамики сегмента ST и зубцов Т, отражающих острую ишемию на ЭКГ было выявлено, что подъем сегмента ST статистически значимо чаще выявлялся у пациентов из второй группы. При топической диагностике инфаркта миокарда по данным электрокардиографии статистически значимых различий между группами не получено. По данным коронарной ангиографии статистически значимых различий между группами пациентов по количеству пораженных сосудов не выявлено. Но частота выполнения ЧКВ была статистически значимо выше в группе лиц без синдрома старческой астении 72% против 38% в группе с ССА (p=0,003). Наиболее частыми причинами отказа от ЧКВ в обеих группах явились наличие трехсосудистого диффузного поражения, а также техническая невозможность выполнения ЧКВ. При оценке осложнений ЧКВ у пациентов по группам статистически значимых различий не было выявлено. Период наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составил 12 месяцев. За первичную комбинированную конечную точку было принято наступление неблагоприятного события - смерть от всех причин или сердечно-сосудистая смерть, или повторный нелетальный инфаркт миокарда или нелетальное острое нарушение мозгового кровообращения. Клинический исход оценивался по данным телефонного опроса пациентов или их родственников (в случае наступления летального исхода) через 12 месяцев. В зависимости от достижения комбинированной конечной точки исследования пациенты были разделены на группы: группу А составили пациенты без неблагоприятных событий за период наблюдения, группу В – пациенты с неблагоприятным исходом. Всем пациентам проводилось лечение и дообследование в соответствии с

действующими клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи по инфаркту миокарда. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов по группам

Параметр	I группа, (n = 46)	II группа, (n = 46)	Статистика критерия	p-значение
Возраст, лет Me (Q1; Q3)	81,50 (77,00; 84,25)	72,00 (70,00; 77,25)	5,70	<0,001
ИМТ, кг/м ² Me (Q1; Q3)	28,54 (24,38; 30,23)	28,35 (25,23; 30,25)	0,28	0,781
В анамнезе:				
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	22 (48)	13 (28)	2,95	0,086
ОНМК, n (%)	10 (22)	3 (7)	3,22	0,073
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (37)	8 (17)	3,52	0,061
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (100)	45 (98)	0,001	1,000
ХСН IIА и более, n (%)	45 (98)	33 (72)	10,19	0,001
Сахарный диабет, 2 тип - инсулинопотребный, n (%)	15 (33) 4 (9)	11 (24) 2 (4)	1,88	0,390
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	5 (11)	6 (13)	0,001	1,000
ЧКВ, n (%)	3 (7)	3 (7)	0,001	1,000
АКШ, n (%)	0	0	-	-
Хроническая болезнь почек, n (%):				
нет	2 (4)	1 (2,17)	10,03	0,040
S1	0	2 (4,35)		
S2	23 (50)	25 (54,35)		
S3a	10 (22)	16 (34,78)		
S3б	11 (24)	2 (4,35)		
При поступлении				
Класс острой сердечной недостаточности по Killip, n (%):				
Killip I	29 (63)	37 (80,43)	5,03	0,169
Killip II	5 (11)	5 (10,87)		
Killip III	7 (15)	2 (4,35)		
Killip IV	5 (11)	2 (4,35)		
Killip IV	-	-		
Подъем ST на ЭКГ, n (%)	9 (20)	20 (43)	5,04	0,025
ИМ с зубцом Q на ЭКГ	12 (26)	20 (43)	2,348	0,125

Примечания: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование. Для количественных признаков — возраста и ИМТ — приведена нормированная и центрированная статистика критерия Манна-Уитни (z), для номинальных признаков — анамнестических данных — приведена статистика χ^2 .

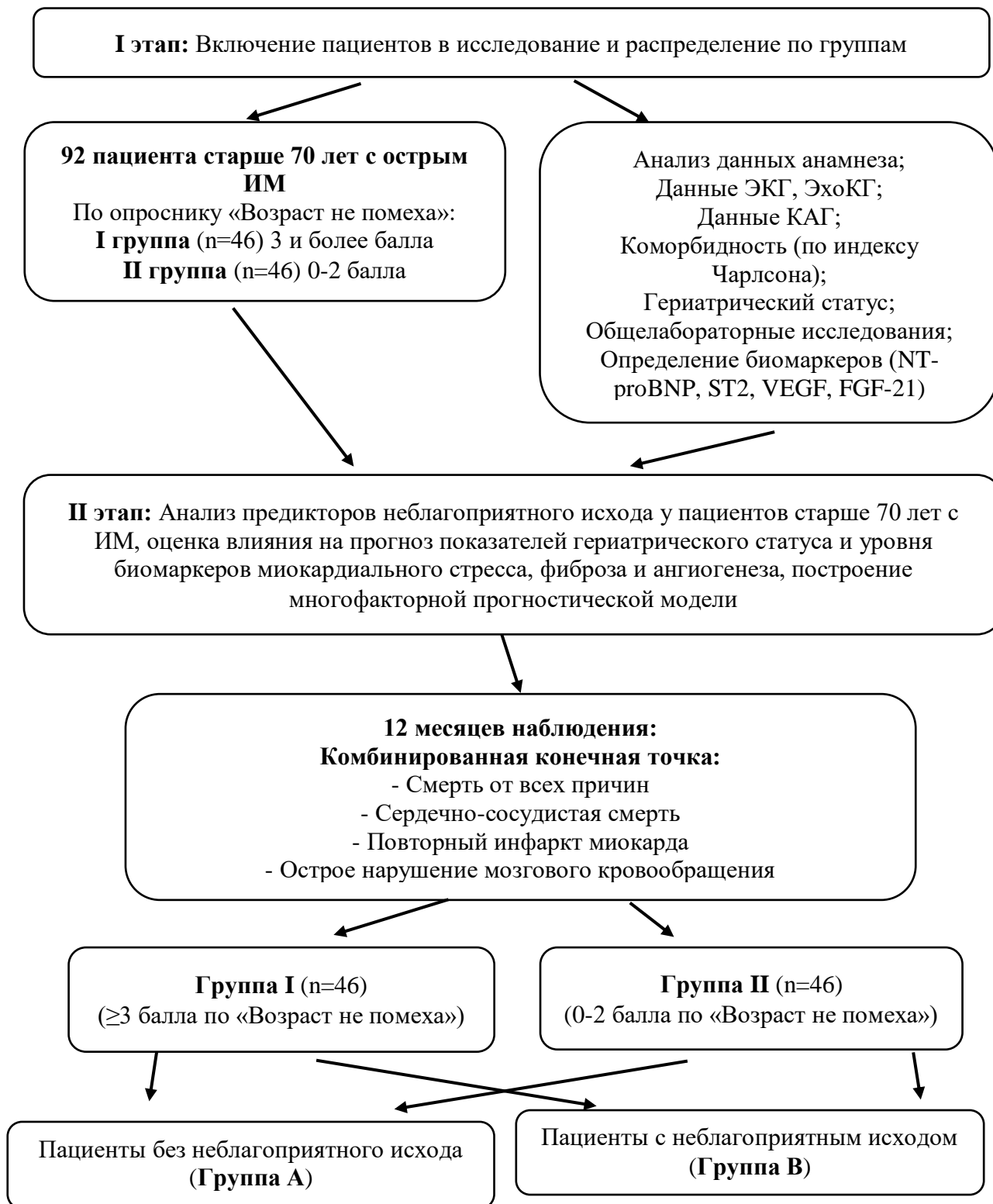


Рисунок 1. Дизайн исследования.

При статистической обработке данных применялись пакеты программ MedCalc и SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (интервала между 25-м и 75-м перцентилями), категориальные данные – в виде абсолютного числа объектов (n) и процентов от общего числа объектов в выборке. Для описания связи категориальных переменных использовались таблицы сопряженности. Сравнение качественных признаков проводилось согласно χ^2 -критерию

Пирсона, χ^2 отношения правдоподобия и точному критерию Фишера. Межгрупповые различия для количественных переменных были оценены с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых выборок), анализ корреляционных взаимосвязей проводился с применением коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. Определение предикторов наступления повторных событий проводилось с помощью однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) развития неблагоприятного клинического исхода. Качество построенной модели оценивалось по объединенным критериям: по хи-квадрат и по логарифмическому (\log) правдоподобию. Прогностическое значение показателей в исследовании оценивалось также при проведении ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic, операционная характеристическая кривая), с вычислением площади под кривой (Area Under Curve, AUC). Оптимальные пороговые значения для предикторов рассчитывались также с помощью ROC-кривых по максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp). В многомерные модели включались предикторы, оказывающие наибольшее воздействие на клинический исход у пациента (обратный пошаговый метод отношения правдоподобия). Для каждого из предикторов рассчитывались коэффициенты их влияния на исход (B), стандартная ошибка ($SE(B)$), экспоненциальные коэффициенты регрессии $\exp(B)$, и их 95% доверительный интервал (ДИ) для $\exp(B)$. Для всех статистических методов результаты считали статистически значимыми при двухстороннем значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всем пациентам проведена оценка структурно-функционального состояния миокарда по результатам трансторакальной ЭхоКГ в течение 24 часов с момента поступления в стационар. Статистически значимые различия по группам были достигнуты по величине конечно-диастолического объема левого желудочка ($p=0,028$) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка ($p=0,021$). Так, у «крепких» пациентов чаще выявлялась сохраненная и умеренно сниженная фракция выброса (медиана фракции выброса составила 52%), а в группе пациентов с синдромом старческой астении и преастении - умеренно сниженная и сниженная ФВ (медиана — 45,5%). Индекс объема левого предсердия также был статистически значимо выше в группе пациентов с синдромом старческой астении и преастении, чем во второй группе (медианы составили соответственно 45,5 мл/м² и 35,0 мл/м², $p=0,013$). Более высокий уровень легочной гипертензии был в I группе по сравнению со второй группой пациентов (медианы систолического давления в легочной артерии составили 38,4 и 34,2 мм рт.ст. соответственно, $p=0,023$). По тяжести диастолической дисфункции статистически значимых различий получено не было, величине индекса массы миокарда левого желудочка, относительной толщины массы миокарда левого желудочка, а также диаметру нижней полой вены пациенты по группам не различались. Пациенты с вероятным синдромом старческой астении и преастении имели в 67% случаев митральную регургитацию 1 степени, и в 24% - 2 степени. «Крепкие» же пациенты в 67% случаев имели митральную регургитацию 1 степени, и лишь в 9% - 2 степени. Тяжелая митральная регургитация регистрировалась лишь у 1 пациента из I группы. Различия по группам по тяжести недостаточности митрального клапана статистически значимы ($p=0,032$).

По результатам опроса по опроснику «Возраст не помеха» доля пациентов без ССА составила 50% ($n=46$), пациентов, которым была диагностирована преастения - 32,6 % ($n=30$) и пациентов с ССА — 17,4% ($n=16$).

Распределение количества баллов по гериатрическим шкалам и индекса коморбидности по группам отражено в таблице 2. В группе пациентов с ССА и преастенией по сравнению с группой «крепких» пациентов наблюдалось статистически значимое различие количества

баллов по гериатрическим шкалам. Индекс коморбидности также был статистически значимо выше в I группе пациентов ($p < 0,001$). Так у лиц из I группы наблюдалось снижение двигательной активности умеренной степени. В обеих группах была выявлена деменция легкой степени, однако в большей степени она была выражена у «хрупких» и «прехрупких» пациентов ($p = 0,001$). Также эти пациенты были статистически значимо более зависимы от постороннего ухода (умеренная степень зависимости по индексу Бартел), чем пациенты из II группы (легкая степень зависимости). Пациенты в I имели удовлетворительное моральное состояние с риском развития депрессии, во второй группе — хорошее моральное состояние без риска развития депрессии, различия по моральному статусу между группами статистически значимы. По нутритивному статусу обе группы пациентов находились в зоне риска недостаточности питания, при этом статистически значимо более выраженные нарушения отмечены в I группе.

Таблица 2. Распределение количества баллов по гериатрическим шкалам и индекса коморбидности по группам пациентов

Параметр	I Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	II Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	p-значение
Опросник "Возраст не помеха", баллы	4,00 (3,00; 5,00)	1,00 (0,00; 2,00)	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	6,50 (5,00; 7,00)	5,00 (4,00; 6,00)	<0,001
Время, затраченное на тест "Встань и иди", сек	15,00 (13,75; 18,00)	9,50 (9,00; 10,25)	<0,001
Mini Nutritional assessment, баллы	19,00 (18,00; 20,78)	21,00 (20,00; 22,50)	<0,001
Philadelphia Geriatric Morale Scale, баллы	52,50 (43,75; 60,00)	44,00 (36,00; 55,25)	0,029
Mini-Mental State Examination, баллы	20,00 (18,00; 23,00)	22,00 (20,75; 24,00)	0,001
Barthel Activities of Daily Living Index, баллы	80,00 (70,00; 90,00)	95,00 (95,00; 95,00)	<0,001

На 5-е сутки госпитализации всем пациентам выполнялось взятие крови для определения биомаркерного профиля в сыворотке крови методом ИФА. Содержание NT-proBNP, ST2, FGF21 и VEGF представлено в таблице 3.

Так в группе «хрупких» и «прехрупких» пациентов концентрации биомаркеров миокардиального стресса (NT-proBNP) и фиброза миокарда (ST2) оказались статистически значимо выше по сравнению с пациентами без ССА.

Таблица 3. Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов по группам

Параметр	I Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	II Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	p-значение
NT-proBNP, пг/мл	1 325,33 (770,94; 1 896,71)	350,48 (102,39; 834,98)	<0,001
ST2, нг/мл	10,85 (7,31; 14,16)	7,04 (4,79; 10,17)	<0,001
FGF21, пг/мл	43,10 (27,19; 81,08)	32,63 (17,25; 57,31)	0,105
VEGF, пг/мл	252,99 (145,52; 363,74)	209,73 (130,08; 337,02)	0,253

Статистически значимых различий по уровням FGF21 и VEGF между группами пациентов не установлено.

Спустя 12 месяцев оценивались клинические исходы в исследуемой когорте пациентов методом телефонного обзвона. Комбинированной конечной точки в течение 1 года достигли 26

(28,26%) пациентов. При этом от общего числа лиц в исследуемой когорте в структуре исходов сердечно-сосудистая смерть составила 20,65% (n=19), повторный нелетальный инфаркт миокарда - 3,26% (n=3) и несердечно-сосудистая смерть – 4,38 % (n=4). Острые нарушения мозгового кровообращения за период наблюдения не зарегистрированы.

Комбинированная конечная точка статистически значимо чаще регистрировалась в группе «хрупких» и «прехрупких» пациентов. Среди пациентов с неблагоприятным исходом 22 человека (23,91%) оказались «хрупкими» и «прехрупкими», а 4 пациента (4,35%) – крепкими (p=0,001).

В зависимости от клинического исхода выделены 2 группы пациентов. В группу А вошли пациенты без неблагоприятного исхода (n=66, 71,74%), в группу В – пациенты с неблагоприятным исходом (n=26, 28,26%). За неблагоприятный исход принято: смерть от всех причин или сердечно-сосудистая смерть (смерть от повторного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения или декомпенсации ХСН) или повторный нелетальный инфаркт миокарда или нелетальное острое нарушение мозгового кровообращения в течение 12 месяцев.

Пациенты из группы В оказались статистически значимо старше, чаще имели перенесенный инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность ПА – ПБ стадии и сахарный диабет 2 типа в анамнезе. В группе с неблагоприятным исходом у пациентов выявлен статистически значимо более низкий уровень гемоглобина и скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕПІ. Однако, по длительности госпитализации и концентрации вч-тропонина Т пациенты не различались по группам. По данным электрокардиографии у пациентов из группы В чаще регистрировалась БЛНПГ при поступлении. Статистически значимых различий по количеству пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q получено не было.

По данным эхокардиографии пациенты с неблагоприятным исходом имели статистически значимо более низкую фракцию выброса левого желудочка, а также более высокие значения уровня легочной гипертензии, диаметра нижней полой вены, индекса нарушения локальной сократимости левого желудочка и степени митральной регургитации. По данным коронарной ангиографии в обеих группах выявлялось чаще 3х-сосудистое поражение, но в группе В пациенты статистически значимо реже подвергались ЧКВ. Статистически значимо наиболее тяжелый гериатрический статус наблюдался в группе пациентов, достигших конечной точки. Медиана (25%- , 75%-перцентиль) баллов по опроснику «Возраст не помеха» в группе А составила 2 (0; 4) балла, в группе В – 4 (3; 5) балла; индекса коморбидности – 5,00 (4,75; 6,00) и 7,00 (6,00; 8,00) по группам соответственно. Различия между группами статистически значимы (p<0,001).

При изучении биомаркерного профиля пациентов по группам статистически значимые различия получены по уровню биомаркеров миокардиального стресса и фиброза. Так медиана (25%-; 75%-перцентили) концентрации в сыворотке крови NT-проBNP составила у пациентов из группы А 550,49 (116,13; 1158,24) пг/мл и 1634,04 (871,32; 2152,34) пг/мл у пациентов из группы В; ST2 – 7,28 (4,94; 10,90) нг/мл и 12,41 (9,13; 14,60) нг/мл по группам соответственно. Различия между группами статистически значимы (p<0,001). По содержанию FGF21 и VEGF значимых различий не получено.

Изучение предикторов достижения конечной точки у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда проводилось на основании регрессионного анализа методом принудительного включения в уравнение с расчетом отношения шансов развития неблагоприятного клинического исхода. Далее был проведен ROC-анализ полученных предикторов неблагоприятного исхода с определением площади под кривой (Area Under Curve (AUC)). При

выполнении ROC-анализа факторы, показавшие слабую прогностическую ценность, были исключены из дальнейшего анализа. Для количественных предикторов определены прогностически неблагоприятные уровни показателей с определением чувствительности, специфичности и отношения шансов, представленные в таблице 4.

Таблица 4. Пороговые уровни предикторов неблагоприятного исхода

Предиктор	Пороговый уровень	Se, % [95% ДИ]	Sp, % [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	p-значение
NT-proBNP	≥1400 пг/мл	60 [38,9–74,5]	83 [72,6–90,4]	7,09 [2,53–19,89]	<0,001
ST2	≥8,2 нг/мл	84 [62,1–91,5]	64 [51,6–74,2]	9,13 [2,79–29,89]	<0,001
Опросник «Возраст не помеха»	3 и более баллов	85 [66,5–93,8]	64 [51,6–74,2]	9,62 [2,96–31,25]	<0,001
Индекс Чарлсона	6 и более баллов	89 [71,0–96,0]	58 [45,6–68,8]	10,40 [2,84–38,12]	<0,001
Barthel Activities of Daily Living Index	80 баллов и менее	50 [32,1–67,9]	80 [69,2–88,1]	5,27 [1,73–16,03]	0,003
Mini Nutritional assessment	20 баллов и ниже	62 [42,5–77,6]	71 [59,4–80,7]	3,76 [1,34–10,57]	0,012
Тест "Встань и иди"	12 секунд и менее	69 [50,0–83,5]	65 [53,1–75,5]	4,21 [1,59–11,15]	0,004
Возраст, лет	≥80	65 [46,2–80,6]	79 [67,5–86,9]	5,57 [2,07–14,96]	0,001
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	≤45	73 [53,9–86,3]	82 [70,9–89,3]	12,21 [4,20–35,57]	<0,001
Индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка	≥1,55	65 [46,2–80,6]	68 [56,2–78,2]	4,05 [1,55–10,57]	0,004
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	≥38	69 [50,0–83,5]	67 [54,7–76,8]	4,50 [1,69–11,96]	0,003
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	≤55	65 [46,2–80,6]	68 [56,2–78,2]	4,05 [1,55–10,57]	0,004
Перенесенный инфаркт миокарда	да vs нет	62 [42,5–77,6]	71 [59,4–80,7]	3,96 [1,53–10,26]	0,005
ЧКВ в текущую госпитализацию	да vs нет	70 [51,0–84,5]	65 [53,1–75,5]	0,24 [0,09–0,67]	0,006

Анализом выживаемости Каплана-Мейера подтверждена значимость определенных пороговых уровней количественных предикторов неблагоприятного исхода.

Таким образом, после проведенного статистического анализа значимыми предикторами неблагоприятного события в течение 1 года у пациентов с ИМ оказались перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, возраст и скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ (при поступлении). Количество баллов по опроснику «Возраст не помеха», величина индекса коморбидности Чарлсона, количество баллов по шкале оценки нутритивного статуса, шкале оценки ежедневной функциональной активности по Бартел и количество времени, затраченного на выполнение теста оценки двигательной активности «Встань и иди» также явились значимыми предикторами неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у исследуемой когорты пациентов. Среди эхокардиографических показателей в качестве статистически

значимых предикторов выявлены — фракция выброса левого желудочка по Симпсону, индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии. Уровни NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл и ST2 $\geq 8,2$ нг/мл в сыворотке крови, а также отказ от выполнения ЧКВ ассоциировались с увеличением риска неблагоприятного исхода в течение 1 года у данной категории пациентов.

Для предсказания вероятности наступления конечной точки у лиц старше 70 лет с ИМ, построены 2 многомерные логистические регрессионные модели с использованием пакета программ SPSS 25. Выявленные в данном исследовании предикторы, оказывающие влияние на достижение пациентами комбинированной конечной точки, включались в регрессионную модель при ее разработке.

Прогностическая модель I (с учетом ССА) для оценки риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев для пациентов старше 70 лет с ИМ включала 3 признака: количество баллов по опроснику «Возраст не помеха» равное 3 и более баллам, уровень ST2 в сыворотке крови в нг/мл, фракцию выброса левого желудочка по Симпсону в %. Характеристики независимых прогностических критериев в построенной статистической модели приведены в таблице 5.

Таблица 5. Характеристики независимых прогностических критериев в прогностической модели I (с учетом ССА)

Предиктор	Коэффициент предиктора (В)	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	Exp(B) [95% ДИ]	р-значение
Баллы по опроснику «Возраст не помеха» ≥ 3	1,636	0,711	5,300	5,135 [1,275-20,673]	0,021
ST2, нг/мл	0,198	0,088	5,010	1,218 [1,025–1,448]	0,025
Фракция выброса ЛЖ по Симпсону, %	-0,095	0,033	8,530	0,909 [0,853 – 0,969]	0,003
Константа B_0	0,434	1,702	0,065	1,543	0,799

Для полученной прогностической модели определены объединенные статистические критерии: хи-квадрат=32,6 ($p < 0,001$), $-2 \log$ правдоподобие =64,1. При ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,87 [95% ДИ 0,79-0,95], $p < 0,001$ (рисунок 2). Поданным ROC-анализа при пороговом значении для вероятности неблагоприятного исхода равном 0,2 чувствительность и специфичность полученной модели составили 86% [95% ДИ 67,5–94,9] и 71% [95% ДИ 59,4–80,7] соответственно. Таким образом, при вероятности $\geq 0,2$ риск неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ в течение 12 месяцев можно считать высоким, прогноз – неблагоприятным; при вероятности $< 0,2$ риск неблагоприятного исхода оценивается как невысокий, прогноз – благоприятный.

По итогам логистического многофакторного регрессионного анализа выведено уравнение регрессии по следующей математической формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-B_0} \times e^{-B_1 \times x_1} \times e^{-B_2 \times x_2} \times e^{-B_3 \times x_3}), \text{ где}$$

e – основание натурального логарифма (2,718);

B_0 – константа (0,434);

B_1 – коэффициент для количества баллов по опроснику «Возраст не помеха» ≥ 3 (1,636);

B_2 – коэффициент для ST2 (0,198);

B_3 – коэффициент для фракции выброса ЛЖ по Симпсону (-0,095);

x_1 – количество баллов по опроснику «Возраст не помеха» ≥ 3 (1 — при соблюдении критерия; 0 — при несоблюдении критерия);

x_2 – концентрация ST2, нг/мл;

x_3 – фракция выброса левого желудочка по Симпсону в %.

Таким образом, данное уравнение может быть записано:

$$P=1/(1+e^{-0,434} \times e^{-1,636 \times x_1} \times e^{-0,198 \times x_2} \times e^{0,095 \times x_3}).$$

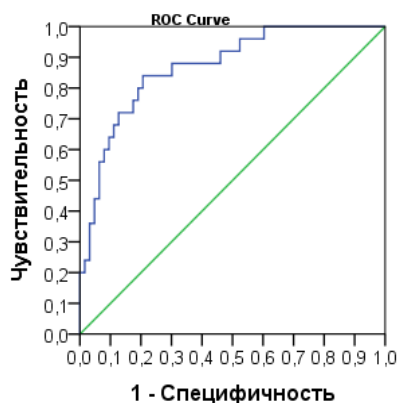


Рисунок 2. ROC-кривая прогностической модели I (с учетом ССА) оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев.

Прогностическая модель II (без учета ССА) для оценки риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев для пациентов старше 70 лет с ИМ включала 4 признака: выполнение ЧКВ в текущую госпитализацию, уровень ST2 в сыворотке крови в нг/мл, фракцию выброса ЛЖ по Симпсону в % и величину скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ в мл/мин/1,73м².

Параметры независимых прогностических критериев и разработанной статистической модели приведены в таблице 6. Объединенные статистические критерии определены для прогностической модели II (без учета ССА): хи-квадрат=36,7 (p<0,001), -2 log правдоподобие =59,8. При ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,90 [95% ДИ 0,83-0,96], p<0,001 (рисунок 3).

Таблица 6. Параметры независимых прогностических критериев в модели II (без учета ССА)

Предиктор	Коэффициент предиктора (В)	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	Exp (В) [95% ДИ]	р-значение
Выполнение ЧКВ в текущую госпитализацию	-1,387	0,692	4,02	0,25 [0,06–0,97]	0,045
ST2, нг/мл	0,201	0,088	5,18	1,22 [1,03–1,45]	0,023
Фракция выброса ЛЖ по Симпсону, %	-0,083	0,036	5,38	0,92 [0,86 – 0,99]	0,020
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	-0,055	0,022	6,08	0,95 [0,91-0,99]	0,014
Константа В ₀	4,788	2,360	4,12	120,02	0,042

По итогам логистического многофакторного регрессионного анализа выведено уравнение регрессии по следующей математической формуле:

$$P=1/(1+e^{-B_0} \times e^{-B_1 \times x_1} \times e^{-B_2 \times x_2} \times e^{-B_3 \times x_3} \times e^{-B_4 \times x_4}), \text{ где}$$

e – основание натурального логарифма (2,718);

B_0 – константа (4,788);

B_1 – коэффициент для выполнения ЧКВ в текущую госпитализацию (-1,387);

B_2 – коэффициент для ST2 (0,201);

B_3 – коэффициент для фракции выброса ЛЖ по Симпсону (-0,083);

V_4 – коэффициент для скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м² (-0,055);

x_1 – выполнение ЧКВ в текущую госпитализацию (1 — при соблюдении критерия; 0 – при несоблюдении критерия);

x_2 – концентрация ST2, нг/мл;

x_3 – фракция выброса левого желудочка по Симпсону в %;

x_4 – скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м²

Таким образом, уравнение может быть записано:

$$P=1/(1+e^{-4,788} \times e^{1,387 \times x_1} \times e^{-0,201 \times x_2} \times e^{0,083 \times x_3} \times e^{0,055 \times x_4}).$$

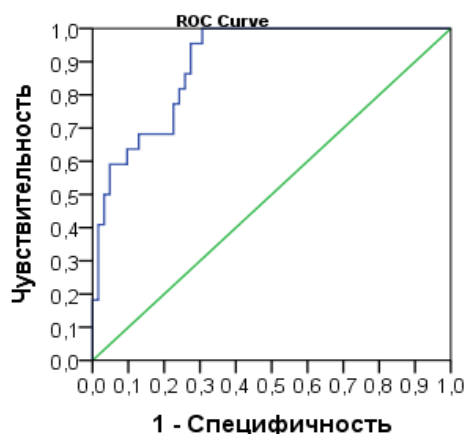


Рисунок 3. ROC-кривая прогностической модели II (без учета ССА) оценки риска неблагоприятного исхода у лиц старше 70 лет с ИМ в течение 12 месяцев

При пороговом значении для вероятности неблагоприятного исхода равном 0,2 чувствительность и специфичность полученной модели составили 82% [95% ДИ 63,1–92,5] и 76% [95% ДИ 64,2–84,5] соответственно. Таким образом, при вероятности $\geq 0,2$ риск неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ в течение года можно считать высоким, прогноз – неблагоприятным; при вероятности $< 0,2$ риск неблагоприятного исхода оценивается как невысокий, прогноз – благоприятный.

Для удобства вычисления вероятности неблагоприятного исхода у лиц старше 70 лет с ИМ в течение 12 месяцев по полученным уравнениям регрессии были разработаны программы для ЭВМ – «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев с учетом наличия синдрома старческой астении» № 2023663676 (Дата государственной регистрации 27.06.2023г) и «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев без учета наличия синдрома старческой астении» №2023664765 (Дата государственной регистрации 07.07.2023г). Эти калькуляторы позволяют проводить своевременную риск-стратификацию и выявлять лиц с высоким риском неблагоприятного исхода, что обеспечивает персонализированный подход к ведению пациентов.

ВЫВОДЫ

1. По результатам анкетирования пациентов старше 70 лет с ИМ по опроснику «Возраст не помеха» 50% составили «крепкие» пациенты, преаестения была диагностирована у 32,6% и синдром старческой астении у 17,4%.

2. Лица с ССА и преаестении по сравнению с «крепкими» пациентами были статистически значимо старше ($p < 0,001$) и имели более тяжелый коморбидный фон и гериатрический статус ($p < 0,001$). При поступлении по данным электрокардиографии у этих пациентов статистически значимо чаще выявлялась фибрилляция предсердий ($p = 0,004$) и реже подъем сегмента ST ($p = 0,014$), характерны более низкая фракция выброса левого желудочка по Симпсону ($p = 0,021$), более тяжелая степень митральной регургитации ($p = 0,032$), а также более высокие показатели индекса нарушения локальной сократимости левого желудочка ($p = 0,036$), индекса объема левого предсердия ($p = 0,013$), систолического давления в легочной артерии ($p = 0,023$).

3. Пациенты старше 70 лет с инфарктом миокарда, набравшие три и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» по сравнению с пациентами с количеством баллов менее 3 имеют более высокие показатели биомаркеров миокардиального стресса и фиброза. Медиана (25%-; 75%-перцентили) концентрации NT-proBNP составила 1325,33 (770,94; 1896,71) пг/мл и 350,48 (102,39; 834,98) пг/мл при $p < 0,001$, соответственно; ST2 - 10,85 (7,31; 14,16) нг/мл и 7,04 (4,79; 10,17) нг/мл соответственно, при $p < 0,001$.

4. Наличие 3 и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» ассоциировано с ухудшением прогноза пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. Отношение шансов (95%ДИ) неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у исследуемой когорты пациентов в этом случае составило 9,62 (2,96-31,25), $p < 0,001$. У пациентов, набравших 3 и более балла по опроснику «Возраст не помеха» достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года наблюдалось в 47,8% случаев против 8,7% пациентов с 0-2 баллами по данному опроснику ($p < 0,001$).

5. Предикторами, ассоциированными с неблагоприятным клиническим исходом в течение 12 месяцев после ИМ у пациентов старше 70 лет, являются перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ=3,96 [95%ДИ 1,53-10,26], при $p = 0,005$), возраст старше 80 лет (ОШ =5,52 [95%ДИ 2,07-14,96], при $p = 0,001$), скорость клубочковой фильтрации (при поступлении) менее 55 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ (ОШ=4,05 [95%ДИ 1,55-10,57], $p = 0,004$), уровень NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл (ОШ=7,09 [95%ДИ 2,53-19,89], при $p < 0,001$), концентрация ST2 $\geq 8,2$ нг/мл (ОШ=9,13 [95%ДИ 2,79–29,89], при $p < 0,001$), фракция выброса левого желудочка по Симпсону $\leq 45\%$ (ОШ = 12,21 [95%ДИ 4,20-35,57], при $p < 0,001$), индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка $\geq 1,55$ (ОШ = 4,05 [95%ДИ 1,55-10,57], при $p = 0,004$) и систолическое давление в легочной артерии ≥ 38 мм рт.ст. (ОШ = 4,5 [95%ДИ 1,69-11,96], при $p = 0,003$).

6. По данным коронарной ангиографии статистически значимые различия были достигнуты по частоте выполнения ЧКВ: пациентам с ССА и преаестении ЧКВ проводилось реже ($p = 0,003$). Выполнение ЧКВ в текущую госпитализацию связано с более благоприятным прогнозом в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев, ОШ = 0,24 [95%ДИ 0,09–0,67], $p = 0,006$.

7. Разработанные модели оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда с учетом и без учета наличия вероятного ССА и преаестении имеют хорошую прогностическую ценность. Для модели I при ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,87 (95% ДИ 0,79-0,95), чувствительность и специфичность - 86% и 71% соответственно, $p < 0,001$. Для модели II при ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,90 (95% ДИ 0,83-0,96), чувствительность и специфичность - 82% и 76% соответственно $p < 0,001$.

Практические рекомендации

1. Предикторами неблагоприятного исхода в течение года у лиц старше 70 лет с ИМ являются количество баллов более 3 по опроснику «Возраст не помеха», СКФ по формуле $СКД-EP1 < 55 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и концентрации в сыворотке крови $NT\text{-proBNP} \geq 1400 \text{ пг/мл}$ и $ST2 \geq 8,2 \text{ нг/мл}$, отсутствие ЧКВ в текущую госпитализацию.

2. Для оценки вероятности наступления неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у лиц старше 70 лет с ИМ целесообразно применение калькуляторов (Программы ЭВМ) на основе предложенных моделей I и II: «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев с учетом наличия синдрома старческой астении» и «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев без учета наличия синдрома старческой астении».

3. Пациентам старше 70 лет с острым инфарктом миокарда рекомендовано определять наличие ССА и преастении по опроснику «Возраст не помеха». Учитывая, что по данным литературы, ССА является потенциально обратимым состоянием, при наборе 3 и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» дальнейшее ведение пациента рекомендуется осуществлять совместно с врачом-гериатром для проведения комплексной гериатрической оценки спустя 28 дней после ИМ и коррекции «хрупкости».

Перспективы дальнейшей разработки темы

Продолжение исследовательских работ в этой области поможет определить значение и место биомаркеров миокардиального стресса и фиброза в ведении пациентов с инфарктом миокарда в том числе как возможных терапевтических мишеней у лиц с высоким риском неблагоприятных исходов. Выявление и своевременная коррекция ССА и преастении на госпитальном и амбулаторном этапе пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда позволит улучшить прогноз данной категории пациентов. Периодическая переоценка гериатрического статуса поможет лучше стратифицировать риск исследуемой когорты пациентов. Требуют дальнейшего изучения ассоциации биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза с другими клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами пациентов. Также требует дальнейшего изучения оценка риска развития кровотечения и его взаимосвязи с биомаркерами и гериатрическим статусом пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Айдумова, О.Ю. Влияние синдрома старческой астении на прогноз развития неблагоприятных событий у пациентов с острым коронарным синдромом (обзор литературы) / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Шукин. // Успехи геронтологии. - 2019. - Т.32. - №5. - С. 819-824.

2. Айдумова, О.Ю. Данные регистра «Острый коронарный синдром» Клиник СамГМУ: фокус на пожилых пациентах. / О.Ю. Айдумова, Е.Я. Бойцова, М.В. Пискунов. // Кардиология: новости, мнения, обучения. - 2019. - №4. – С.14-17. **(Перечень ВАК)**.

3. Айдумова, О.Ю. Взаимосвязи клинико-лабораторных и инструментальных параметров у пациентов старше 75 лет с острым коронарным синдромом. / О.Ю. Айдумова, Е.Я. Бойцова. // Аспирантские чтения - 2019. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Самара. - 2019. - С. 60-63.

4. Айдумова, О.Ю. Взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей со снижением фракции выброса левого желудочка у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. / О.Ю. Айдумова, Н.В. Компанец. // Аспирантские чтения - 2020. Материалы

всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева. Самара. - 2020. - С. 64-66.

5. Айдумова, О.Ю. Лабораторные и инструментальные показатели, ассоциированные со снижением фракции выброса левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. / О.Ю. Айдумова, А.О. Рубаненко, Н.В. Компанец, Ю.В. Щукин. // Наука и инновации в медицине. – 2021 - №2. - С.:43-47. Doi: 10/35693/2500-1388-2021-6-2-43-47. **(Перечень ВАК).**

6. Айдумова, О.Ю. Коморбидность и гериатрический статус у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин. // Материалы X Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», 12-13 ноября 2021 г. — Сборник материалов. – Самара, 2021. - С.27.

7. Айдумова, О.Ю. Коморбидный фон и гериатрический статус пациента пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда. / О.Ю. Айдумова, А.Н. Ковальская. // Аспирантские чтения - 2021. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Самара, 2021. - С.64-66.

8. Компанец, Н.В. ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинико-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение. / Н.В. Компанец, О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин. // Наука и инновации в медицине. – 2021. - №4. – С. 55-58. **(Перечень ВАК).**

9. Айдумова, О. Ю. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза у пациентов с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении старше 70 лет / О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин, А. Н. Ковальская // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. - № S7. – С. 37. – EDN ENCHGP.

10. Айдумова, О.Ю. Синдром старческой астении и его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин, О.В. Фатенкова, А.С. Иванюков, В.Д. Науменко. // Сборник научных трудов XI Международного форума кардиологов и терапевтов (22-24 марта 2022 года). Сборник материалов. – Москва, Кардиопрогресс, 2022. - 68 стр. ISBN 978-5-6047282-2-2.

11. Айдумова, О.Ю. Ангиографические особенности поражения коронарного русла у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. / О.Ю. Айдумова. // Материалы VIII международного образовательного форума «Российские дни сердца», г. Санкт-Петербург, 22-24 апреля 2021г. Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 2021. - С.73.

12. Айдумова, О.Ю. Портрет пациента пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. / О.Ю. Айдумова, А.Н. Ковальская. // Материалы XXVIII Российского национального конгресса кардиологов 21-23 октября 2021г, Санкт-Петербург. - Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 2021. - С.469.

13. Айдумова, О.Ю. Гериатрический статус пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда и взаимосвязи с выраженностью миокардиального стресса, фиброза и эндотелиальной дисфункции. // О.Ю. Айдумова, Л.В. Лимарева, Ю.В. Щукин, М.В. Пискунов. // Успехи геронтологии. – 2022. – Т.35. – № 4. – С. 538–543/ УДК 616-053.9:616.127-005.8 Doi: 10.34922/AE.2022.35.4.012.

14. Айдумова, О.Ю. Корреляционные взаимосвязи NT-proBNP и основных гериатрических синдромов у пациентов старше 70 лет с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин. // Материалы Конгресса с

международным участием «Сердечная недостаточность — 2022», 9-10 декабря 2022 г. Сборник тезисов - Москва, 2022. — С. 263.

15. Айдумова, О.Ю. Взаимосвязи выраженности биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза с тяжестью гериатрических синдромов у пациентов с инфарктом миокарда старше 70 лет. / О.Ю. Айдумова. // Аспирантские чтения – 2022. Молодые ученые – медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины. SIMS – 2022: Samara International Medical Science. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Самара, 2022. - С.58-60.

16. Айдумова, О.Ю. Биомаркеры миокардиального стресса, фиброза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении старше 70 лет. / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов: «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет». - Казань - 29 сентября 2022г -01 октября 2022г). Сборник материалов. — Казань, 2022. - С. 686.

17. Айдумова, О.Ю. Прогностическая роль синдрома старческой астении и биомаркеров миокардиального стресса и фиброза у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин, О.В. Фатенкова, Е.Н. Ямщикова. // Материалы форума: XII Международный форум кардиологов и терапевтов 21-23.03.2023, Москва. Сборник тезисов. – Москва, 2023. — С.42.

18. Айдумова, О.Ю. Прогностическая роль биомаркеров миокардиального стресса и фиброза у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин. // Материалы Четвертого Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» / Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. Сборник тезисов. - Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2023. – С.34.

19. Айдумова, О.Ю. Влияние синдрома старческой астении на прогноз пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин. // Форум молодых кардиологов "Движение вверх". Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. 2023. – Т. 28 - №7S. – С. 35. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-7S.

20. Айдумова, О.Ю. Влияние синдрома старческой астении на сердечно-сосудистую смертность в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. / О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин, М.В. Пискунов. // Российский кардиологический журнал. – 2023. - Т.28. - №2S.- С.38-46. Doi: 10/15829/1560-4071-2023-5391. (**Перечень ВАК, Scopus**).

Патенты РФ на изобретения, программа для ЭВМ и рационализаторские предложения:

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023620754 Клинические, инструментальные и лабораторные показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. / Щукин Ю.В. (РФ), Рубаненко А.О. (РФ), Айдумова О.Ю. (РФ), Рубаненко О.А. (РФ), Компанец Н.В. (РФ), Березин И.И. (РФ). – Заявка №2023620486, дата поступления 22 февраля 2023г, дата государственной регистрации в Реестре баз данных 01 марта 2023г

2. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ №2023664765 Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев без учета наличия синдрома старческой астении. / Айдумова О.Ю. (РФ), Щукин Ю.В. (РФ), Рубаненко А.О. (РФ). – Заявка №2023662954, дата поступления 20 июня 2023г, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07 июля 2023г.

3. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ №2023663676 Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12

месяцев с учетом наличия синдрома старческой астении. / Айдумова О.Ю. (РФ), Щукин Ю.В. (РФ), Рубаненко А.О. (РФ). – Заявка №2023662940, дата поступления 20 июня 2023г, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 27 июня 2023г.

Список сокращений и условных обозначений

AUC – площадь под кривой
BNP – Brain-natriuretic peptide
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
FGF21 – Fibroblast growth factor 21
MMSE – Mini-Mental State Examination
MNA – Mini Nutritional assessment
NT-proBNP - N-концевой фрагмент прогормона BNP
НУНА - Нью-Йоркская ассоциация сердца
ROC – Receiver Operator Characteristic
ST2 - Growth Stimulation expressed gene 2
VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
ДИ – доверительный интервал
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости
ИОЛП – индекс объема левого предсердия
ИФА – иммуноферментный анализ
КАГ – коронарная ангиография
ЛЖ – левый желудочек
ОКС – острый коронарный синдром
ОШ – отношение шансов
СД ЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССА – синдром старческой астении
ФВ – фракция выброса
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография