

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АЙДУМОВА ОЛЕСЯ ЮРЬЕВНА

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
Специальность 3.1.20. Кардиология

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Щукин Юрий Владимирович

Самара 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Прогноз и особенности течения инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста .....	14
1.2. Влияние синдрома старческой астении на прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста .....	21
1.3. Роль биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда	35
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	49
2.1. Объект и дизайн исследования .....	49
2.2. Клиническая характеристика исследуемой когорты .....	51
2.3. Оценка гериатрического статуса .....	56
2.4. Оценка данных электрокардиографии по группам .....	59
2.5. Оценка данных эхокардиографии по группам .....	61
2.6. Оценка данных коронарной ангиографии .....	62
2.7. Оценка уровней биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза .....	63
2.8. Методы статистической обработки .....	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	67
3.1. Анализ структурно-функционального состояния миокарда пациентов по группам .....	67
3.2. Анализ гериатрического статуса пациентов по группам, взаимосвязи количества баллов по гериатрическим шкалам с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами .....	69
3.3. Анализ биомаркерного профиля по группам пациентов, корреляционные взаимосвязи содержания биомаркеров с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а количеством баллов по гериатрическим шкалам .....	73

3.4. Анализ исходов спустя 12 месяцев .....	75
3.5. Анализ различий клинических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в зависимости от исхода .....	76
3.6. Изучение предикторов неблагоприятного клинического исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда .....	80
3.7. Разработка логистической регрессионной модели оценки риска неблагоприятных событий у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда .....	89
3.8. Клинические примеры с оценкой вероятности неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда .....	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	100
ВЫВОДЫ .....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	111
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [173]. 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 [15]. 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 [2].

Необходимо отметить, что современные клинические рекомендации опираются на данные клинических исследований, при проведении которых в течение длительного времени исключались пациенты пожилого возраста. [28, 134].

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 [89, 157]. 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 [87]. 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 [43]. Выявление наличия и тяжести ССА может рассматриваться как маркер высокого риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов [66]. Тактика ведения пациента с ИМ пожилого и старческого возраста также неоднозначна и практически не изучена при наличии ССА [1, 42].

NT-proBNP является концевым фрагментом прогормона BNP (Brain Natriuretic Peptide), экспрессирующегося в ответ на перерастяжение миокарда предсердий и желудочков сердца [54]. 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 [34]. 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 [10].

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 [177].

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 [41, 80]. 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 преаестении.

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 [39]. 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 [13]. Были предложены модели только на основе уровня современных биомаркеров (NT-proBNP, ST2, пентраксин -3), разработанные для лиц среднего возраста 61,4 ( $\pm 1,7$ ) года [22]. 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 преастении 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, ориентированную 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  $\geq 1400$  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 м<sup>2</sup> 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  $\geq 1400$  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 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  $\geq 1400$  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-ЕПІ (при поступлении)  $\leq 55$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,004$ ), 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  $\geq 38$  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:

1. VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца», г. Санкт-Петербург, 22-24 апреля 2021г;
2. XIII конгрессе кардиологов республики Казахстан с международным участием, Казахстан, г.Астана, 3-4 июня 2021г;
3. XII, XIII Международном конгрессе «Кардиологи на перекрестке наук» 25-27 мая 2022г г. Тюмень, 27-29 апреля 2023г, г. Томск;
4. XI, X Международном форуме кардиологов и терапевтов, г. Москва. Фонд Кардиопрогресс. 2022г, 2023г.;
5. X Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», 12-13 ноября 2021г;
6. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – (Самара - 2019, 2020, 2021, 2022г): молодые ученые – медицине»;
7. Российском национальном конгрессе кардиологов 2021г (г. Санкт-Петербург), 2022г (г.Казань), 2023г (г.Москва);
8. Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность — 2022», 9-10 декабря 2022г, г. Москва.
9. 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 3.1.20. 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Прогноз и особенности течения инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста

В последние десятилетия наметилась тенденция к увеличению продолжительности жизни. Наибольшую долю пациентов кардиологических стационаров составляют пациенты пожилого и старческого возраста [51, 172].

По классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 года, к пожилому возрасту относятся лица в возрасте 60–74 лет, старческому возрасту - 75–90 лет и долгожителям - старше 90 лет. В 2019 г. численность населения в возрасте 60 и более лет во всем мире превышала один миллиард человек, что составляло 13,2% от общей численности населения в мире (7,7 миллиарда человек). Это в 2,5 раза больше, чем в 1980 г. (382 миллиона), и, согласно прогнозам, к 2050 году число людей старшего возраста достигнет почти 2,1 миллиарда человек. Впервые в истории численность населения старшего возраста превысит число детей в возрасте до пяти лет; согласно прогнозам Организации Объединенных Наций, к 2050 году число лиц старшего возраста превысит число детей в возрасте до пяти лет более чем в два раза [9]. По данным Росстата в России также ожидается увеличение доли населения старших возрастных групп до 25% к 2036 году [8].

Необходимо отметить, что сердечно-сосудистые заболевания вносят основной вклад в заболеваемость, смертность и качество жизни лиц старше 75 лет [27]. Средний возраст умерших от ИБС составляет 73,6(12,5) лет, у мужчин 68,8(10,5) лет, женщин – 78,4(12,5) лет, при этом более 50% умерших были в возрасте 70-89 лет [15]. На сегодняшний день в общей популяции наблюдается снижение показателей смертности от ИМ. Однако, наибольшее количество умерших приходится на возрастные группы 70-79 лет, 80-89 лет, 90 лет и старше [2]. Однако современные клинические рекомендации опираются на данные рандомизированных клинических исследований, при проведении которых долгое время пожилой возраст был одним из критериев исключения. Частота осложнений

и неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ увеличивается с возрастом [28, 134]. Так, по наблюдению Lopes R.D. et al. частота смертельных исходов в течение 1 года после ИМ прогрессивно возрастала в соответствии с возрастом [67, 95]. У лиц пожилого возраста значительно ниже вероятность успешного использования инвазивных диагностических и терапевтических вмешательств, в связи с этим сохраняется высокий риск неблагоприятных исходов и осложнений [100]. Наиболее частыми осложнениями, по данным Sandhya S. и соавторов, во время госпитализации по поводу ИМ были отек легких (18% случаев), кардиогенный шок (16%), аритмии (13%, из которых 8% - внутрисердечные блокады, 3% - развитие фибрилляции предсердий, 2% - желудочковая тахикардия) [145].

По данным литературы, пациенты пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда вследствие высокого уровня коморбидности и риска развития осложнений, частой атипичной клинической картины течения, а также худшего прогноза представляют отдельную категорию пациентов [89, 157]. Хроническая болезнь почек выявляется практически у каждого пожилого пациента. По данным литературы, в анамнезе пожилых пациентов в более чем 70% случаев встречается артериальная гипертензия, сахарный диабет - 35%, хроническая почечная недостаточность - 20% случаев [73]. Часто в анамнезе пожилые пациенты имеют ишемическую болезнь сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда), нарушения ритма сердца (фибрилляцию предсердий), атеросклероз периферических артерий, а также острое нарушение мозгового кровообращения [99].

Клиническая картина инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста чаще носит атипичный характер: наблюдается как атипичный болевой синдром вследствие развитого коллатерального кровообращения, сниженной функции рецепторного аппарата и нарушения психики больного, так и атипичные клинические формы инфаркта миокарда. Безболевого форма инфаркта миокарда может встречаться в среднем у 30-35% пациентов пожилого и до 40% у пациентов старческого возраста. У лиц данной возрастной группы часто развивается инфаркт второго типа вследствие вторичного нарушения баланса между доставкой и

потребностью миокарда в кислороде, который сложно отличить от развивающегося инфаркта миокарда, ассоциированного с атеротромбозом коронарной артерии [57].

Оптимальный выбор тактики лечения – использование консервативной или инвазивной стратегии – до сих пор является затруднительным и неясным. По данным литературы, наиболее эффективной является инвазивная стратегия при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST [63, 134].

Применение ранней инвазивной стратегии у лиц 65-90 лет при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и потребностью в экстренной реваскуляризации также более предпочтительно и сопровождается снижением риска развития смерти и инфаркта миокарда по данным многих исследований [52, 73, 156].

Однако, несмотря на наличие значительного количества исследований, продемонстрировавших преимущества инвазивного подхода, в реальной клинической практике пациенты пожилого возраста реже подвергаются коронарной ангиографии (КАГ) и чрескожному коронарному вмешательству. Это связано как с высоким риском развития осложнений, в том числе контрастиндуцированной нефропатии на фоне коморбидной патологии и технической невозможностью или нецелесообразностью выполнения ЧКВ (чаще при КАГ выявляются хронические окклюзии, значимые стенозы и многососудистые поражения), так и с короткой ожидаемой продолжительностью жизни и предпочтениями самих пациентов и их врачей [1, 42].

Таким образом, пациенты пожилого и старческого возраста представляют неоднородную группу, а рекомендации по ведению пациентов с инфарктом миокарда подчеркивают важность пациент-ориентированного подхода [35]. Согласно клиническим рекомендациям, тактика лечения пожилых пациентов должна выбираться с учетом данных о рисках ишемии и кровотечения, а также коморбидного фона и необходимости внекардиального хирургического вмешательства. Помимо этого должны учитываться хрупкость, качество жизни, предполагаемая продолжительность жизни, а также риск осложнений и

преимущества возможной реваскуляризации [30].

Прогностические шкалы оценки риска смерти или неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде, используемые у пациентов с инфарктом миокарда, учитывают возраст пациентов, при этом с увеличением возраста ухудшается прогноз. Так, шкала TIMI Risk Score-STEMI оценивает вероятность летального исхода в течение 30 дней ИМ у пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия, на момент поступления в стационар. Данная шкала учитывает возраст, анамнез, параметры гемодинамики (частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень систолического артериального давления (САД)), тяжесть острой сердечной недостаточности по классификации Killip, массу тела, локализацию ИМ и время от появления симптомов. Этот индекс обладает достаточной прогностической ценностью (значение площади под ROC-кривой (AUC ROC) составляет 0,78, n=14114), рекомендован и с успехом применяется практическими врачами у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [159]. Шкала CADILLAC позволяет оценить риска летального исхода в течение 30 дней после перенесенного ИМ (AUC ROC =0,83, n=2082) у пациентов, которым выполнена реваскуляризация симптом-связанной коронарной артерии. Риск оценивается на основании возраста пациента, тяжести острой сердечной недостаточности по классификации Killip, почечной функции, уровня гемоглобина, анатомии коронарного русла и величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по эхокардиографии (ЭхоКГ) [127]. Шкала риска развития неблагоприятных исходов во время госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (шкала GRACE) оценивает факторы риска при поступлении пациента в стационар. Учитываются возраст пациента, частота сердечных сокращений и систолическое артериальное давление, класс острой левожелудочковой недостаточности по классификации Killip, концентрация креатинина крови, наличие нарушений проводимости, повышенного уровня кардиоспецифических ферментов и динамики сегмента ST на ЭКГ. Шкала GRACE позволяет оценить риск не только смерти, но и нефатального рецидива ИМ, и может использоваться у пациентов при

любой тактике реперфузии миокарда, а также при выборе консервативной стратегии. Она продемонстрировала улучшенные прогностические возможности (AUC ROC = 0,82; n=43810) [130]. Однако все вышеперечисленные шкалы разработаны для неоднородных категорий пациентов. Применение этих шкал затруднительно и не всегда возможно в рутинной клинической практике [32]. Данные шкалы не учитывают психический статус пациентов, их двигательную активность и потребность в уходе, что может являться дополнительными факторами риска неблагоприятных исходов для пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда.

У пожилых пациентов имеется высокая распространенность факторов риска развития кровотечений, таких как хроническая болезнь почек, сахарный диабет, хроническая анемия, гастроэнтерологические заболевания, что обуславливает отнесение их практическими врачами в группу лиц с крайне высоким риском при назначении двойной дезагрегантной терапии [21]. В литературе имеются данные о сознательном отказе в применении реперфузионных методик и двойной антитромбоцитарной терапии пациентам при высоком риске развития кровотечения, что в свою очередь, утяжеляет прогноз основного заболевания [171]. Различные исследователи дают широкий диапазон показателей частоты крупных геморрагических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (от 0,5 до 10%) [133, 140]. Такой разброс объясняется различными схемами антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, применяемыми в данных исследованиях, различной тактикой реперфузионной терапии (первичное чрескожное коронарное вмешательство, системный тромболизис или фармакоинвазивная стратегия), доступом (трансфеморальный или трансрадиальный), различиями в инструментарии и технологиях эндоваскулярного хирурга, а также неоднородностью группы включенных пациентов. Так исследования с использованием только трансрадиального доступа регистрируют частоту больших кровотечений до 5,5% [44, 53]. При этом независимо от проводимой терапии, стратегии реваскуляризации и артериального доступа среди всех пациентов с острым коронарным синдромом у пациентов

пожилого возраста регистрировался более высокая частота развития кровотечений относительно молодых пациентов [46, 107, 174].

Для стратификации риска кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом наибольшее распространение получили шкалы CRUSADE и ACTION. Шкала ACTION была разработана по данным регистра ACTION Registry-GWTG™. Эта шкала учитывает следующие факторы при поступлении: возраст, пол, гемодинамические параметры, уровень гемоглобина ниже 120 г/л, концентрация креатинина крови, данные ЭКГ, клинику острой сердечной недостаточности, массу тела пациента и данные анамнеза (сахарный диабет, периферический атеросклероз) [106].

Шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) рекомендована современными как российскими, так и европейскими клиническими рекомендациями, к применению у пациентов с острым коронарным синдромом для определения 30-дневного риска кровотечения, не связанного с проведением операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Шкала учитывает следующие факторы риска кровотечения при поступлении в стационар: низкий гематокрит, увеличение концентрации креатинина в крови, повышение частоты сердечных сокращений, наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности, атеросклероза периферических артерий, острого нарушения мозгового кровообращения, сахарного диабета, а также уровень систолического артериального давления ниже 110 и выше 180 мм рт.ст. [47]. Шкала PRECISE-DAPT предложена в вышедших в 2017 году рекомендациях Европейского общества кардиологов по двойной антиагрегантной терапии. Шкала оценивает риск кровотечений в течение 12 месяцев наблюдения и при выявлении пациентов с высоким риском - позволяет ограничивать у них продолжительность ДАТТ до 3-6 месяцев. Учитываются уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, возраст и клиренс креатинина [163]. Шкала оценки риска DAPT, разработанная по данным исследования DAPT – Dual Antiplatelet Therapy (двойная антитромбоцитарная терапия) для пациентов, которым было выполнено коронарное стентирование,

оценивает целесообразность продолжения двойной антитромбоцитарной терапии более 12 месяцев [103]. Следует отметить, что ни одна из предложенных шкал оценки риска кровотечений не учитывает «хрупкость» пожилых пациентов, хотя по данным литературы у «хрупких» пациентов частота развития кровотечений выше, чем у той же возрастной группы «крепких» пациентов [7].

В разное время при изучении антитромбоцитарных препаратов авторами клинических исследований были предложены различные шкалы оценки тяжести кровотечений – TIMI, GUSTO, REPLACE-2, ACUTY, PLATO, HORIZONS-AMI. Все они основаны на локализации кровотечения, уровнях снижения гемоглобина, влиянии на гемодинамику, потребностью в хирургическом вмешательстве и гемотрансфузии. Однако все эти шкалы имеет ряд разногласий по градациям тяжести кровотечений, как по локализации, так и по уровню гемоглобина. Итогом по преодолению этих разногласий явилась разработанная в 2011 году Исследовательским академическим консорциумом по кровотечениям (BARC) стандартизированная классификация геморрагических осложнений для использования у пациентов с проведением чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме [153]. Эта классификация на сегодняшний день является унифицированным стандартом оценки тяжести геморрагических событий у пациентов с острым коронарным синдромом [166]. Тем не менее, в классификации BARC не отражен возраст пациентов как фактор, усугубляющий тяжесть состояния и прогноз пациента при развитии кровотечения. На практике же более неблагоприятный прогноз при одинаковых по тяжести (например, по уровню снижения гемоглобина) геморрагических событий имеют пациенты пожилого и старческого возраста.

Исходя из вышеизложенного, оценка риска у пациентов пожилого и старческого возраста субоптимальна и нуждается в уточнении. Тактика ведения пациента с инфарктом миокарда данной возрастной категории также неоднозначна. Это связано с неоднородностью исследуемой группы пациентов и наличием различных вариантов старения. Используемые на данный момент прогностические шкалы неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ учитывают

возраст, но не отражают их гериатрический статус и уровень концентрации биомаркеров. Учитывая наличие различных вариантов старения, в частности синдрома старческой астении, и различную выраженность гериатрических синдромов у лиц с инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста, представляется перспективным создание прогностических шкал оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с учетом гериатрического статуса пациентов [6].

## **1.2. Влияние синдрома старческой астении на прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста**

Синдром старческой астении (ССА) – это возраст-ассоциированный синдром, характеризующийся снижением биологического резерва и отражающий потребность в уходе. Freid et al. определяют синдром старческой астении как сочетание следующих признаков: непреднамеренная потеря веса (саркопения), динамометрически доказанное снижение силы кисти, снижение скорости передвижения, снижение физической активности, выраженная общая слабость и быстрая утомляемость. ССА диагностируется при наличии трех и более симптомов, при 1-2 признаках имеет место старческая преастения [162].

По этиологии развития ССА существует два подхода. Согласно первому, по Fried et al., старческая астения рассматривается как генетически обусловленный фенотип, согласно второму, по Rockwood et al., как совокупность накопленного дефицита функций на фоне полиморбидной патологии [92, 142] Так, современные клинические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией объединяют эти подходы и определяют ССА как «гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья,

потери автономности и смерти». Синдром старческой астении тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с полиморбидностью [33].

Распространённость ССА среди лиц старше 65 лет по данным различных источников составляет в среднем от 10,7 до 49%, преастении - от 32 до 46,5 % и зависит от возраста пациентов, исследуемой популяции, выбранных методов оценки [61, 132, 165]. К факторам, ассоциированным с развитием ССА, относят пол (чаще встречается у женщин), низкий уровень физической активности, возраст, уровень образования, полипрагмазию, социально-экономические условия жизни (плохое питание, одинокое проживание), при этом Россия входит в число стран с наиболее высокой распространённостью этого синдрома [180]. Определены категории потенциальных факторов риска. Среди них: физиологические, к которым относят активацию воспаления, дисфункцию иммунной системы, поражение эндокринной системы, саркопеническое ожирение или низкая масса тела, возраст, коморбидность, социально-демографические (женский пол, низкий социоэкономический статус, одинокое проживание, раса/этническая принадлежность, наличие депрессии и инвалидности) [74]. ССА характеризуется активацией воспаления и тромбообразования, снижением активности иммунной и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, анемией. Так, было выявлено, что хрупкие пациенты имели повышенный средний уровень С-реактивного белка (С-РБ), а также повышенные уровни VIII фактора свертывания и D-димера. Также в литературе имеются данные о наличии пониженной способности пролиферации мононуклеаров периферической крови при стимуляции эндотоксиновым липополисахаридом и увеличении продукции интерлейкина-6 мононуклеарными клетками у пациентов с ССА. Кроме того, у них обнаруживается снижение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и дегидроэпиандростерона сульфата, что связано с уменьшением мышечной массы (саркопенией). Снижение физической активности, потребления пищи пожилыми пациентами с депрессией также способствует уменьшению массы тела, снижению толерантности к физическим нагрузкам, активации воспаления и повышает уязвимость пожилых людей, приводя к развитию ССА [175].

Патогенетически ССА включает три основных взаимосвязанных компонента: синдром мальнутриции (недостаточное питание), синдром саркопении, а также снижение метаболического индекса и физической активности. Результатом является уменьшение скорости окислительно-восстановительных реакций, активация оксидативного стресса, гипоксии, воспаления, снижением продукции антител и гормонов, в том числе ростовых факторов, замедление передачи импульсов по нервным волокнам с преобладанием симпатического тонуса вегетативной нервной системы, гипоперфузии скелетной мускулатуры с активацией анаэробного гликолиза и ацидоза, снижение выработки пищеварительных ферментов и гиповитаминозу [19].

В литературе описываются несколько инструментов для диагностики хрупкости [168]. Наиболее часто используемыми шкалами для выявления синдрома старческой астении в зарубежных исследованиях являются следующие: шкала критериев Fried, основанная на CardiovascularHealthStudy, Индекс хрупкости, основанный на Канадском исследовании здоровья и старения населения (CanadianStudyofHealthandAging), Клиническая шкала хрупкости Роквуда (Clinical Frailty Scale (CFS)), шкала старческой астении Эдмонта (Edmonton Frail Scale (EFS)) и пятикомпонентная шкала FRAIL [119, 143, 167, 179]. На основании данных моделей были созданы короткие анкеты, позволяющие определить САА в течение 2-5 минут при опросе медицинской сестрой. Такие тесты имеют разную диагностическую ценность, в том числе и у пациентов с инфарктом миокарда, их надежность и валидность редко оценивалась [102, 138]. Классифицируется ССА на основании индекса старческой астении, который позволяет не только оценить наличие, но и определить тяжесть синдрома. Расчет индекса старческой астении предполагает оценку функциональных дефицитов на основании специальных опросников, шкал и несложных тестов (определение мышечной силы кисти динамометром). Каждый из инструментов оценивается по разбросу баллов от 0 до 1 с шагом в 0,25 балла. Расчет индекса старческой астении проводится как деление суммы полученных баллов на количество тестов. При значении индекса старческой астении от 0,4 баллов диагностируется

выраженная старческая астения, от 0,4 до 0,2 - ССА умеренной степени, от 0 до 0,2 – отсутствие ССА [14].

В Российской Федерации самым распространенным и наиболее удобным скрининговым методом выявления синдрома старческой астении является опросник «Возраст не помеха», состоящая из 7 вопросов с односложным ответом (да\нет). Суммируются баллы за положительные ответы (по 1 баллу за каждый): максимально 7 баллов. При сумме баллов  $\geq 5$  диагностируется синдром старческой астении, при 3 - 4 баллах - преастения [4]. При наборе 3-4 баллов по опроснику «Возраст не помеха» рекомендуется последующее проведение краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) и теста Мини-Ког [16,17].

Дальнейшая диагностика синдрома старческой астении проводится на основании комплексной гериатрической оценки (КГО) - междисциплинарного диагностического процесса, включающего оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека, с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности [139]. КГО – надежный диагностический инструмент для выявления гериатрических синдромов и их влияния на его функциональный статус, оценивающий состояние пациента в целом. По данным зарубежной литературы, результаты КГО также входят в следующие шкалы: MPI – многомерный прогностический индекс [69] и Edmonton Frail Scale [167], позволяющие точно оценить прогноз пациента пожилого возраста [18].

Однако, проведение КГО невозможно при острых состояниях и обострении хронических заболеваний. Вместе с тем, рекомендовано проведение диагностики ССА у всех пациентов пожилого и старческого возраста при поступлении в стационар для улучшения стратификации риска этой группы пациентов [33]. Наиболее распространенными инструментами в международной практике для оценки наличия ССА у пациентов при госпитализации с ИМ являются шкала по критериям Fried и Клиническая шкала хрупкости (Clinical Frailty Scale (CFS) и отечественная шкала «Возраст не помеха».

Наличие синдрома старческой астении - это прогностически неблагоприятный фактор, повышающий риск неблагоприятных клинических 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 [87].

Оценка влияния ССА на выживаемость и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний была проведена Shrauner M. с соавторами [84]. В исследование было включено 3 068 439 ветеранов США старше 65 лет в период с 2002 г. по 2017 г. ССА оценивали по Индексу хрупкости. Медиана (25%-, 75%-перцентили) индекса хрупкости составили в 2002 г. – 0,16 (0,1; 0,23), с повышением и последующей стабилизацией этого показателя до 0,19 (0,1; 0,32) к 2006-14 гг. За первичную конечную точку принята смерть от всех причин. Также оценивали вторичные конечные точки — развитие ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), реваскуляризация. Прогностические модели были скорректированы на пол, возраст, этническую принадлежность, географическое место проживания, курение, гиперлипидемию, применение статинов и антигипертензивных препаратов. В итоге, наличие ССА было связано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, а также развитием инфаркта миокарда или ОНМК, но не реваскуляризации.

Безусловно, возраст является неблагоприятным прогностическим фактором для пациентов с ИМ. Однако, было доказано, что у этой когорты пациентов риск развития неблагоприятных исходов чаще связан не с возрастом, а с наличием старческой астении. Таким образом, на практике хрупкость представляет собой не только гериатрический синдром, который необходимо диагностировать и лечить сам по себе, но и потенциальный компонент моделей риска [43]. Определение наличия и выраженности ССА может стать прогностическим маркером высокого риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов [66]. В то же время, пациенты пожилого возраста, особенно с ССА, имея высокий риск смерти, внутригоспитальных и отсроченных осложнений, таких как кровотечение или контрастиндуцированная нефропатия, а также невысокую ожидаемую

продолжительность жизни, чаще исключаются из рандомизированных клинических исследований и тактика ведения (консервативная или инвазивная) этих пациентов остается спорным вопросом [75, 164]. По данным литературы, ССА является независимым предиктором сочетания смерти и реинфаркта у пациентов старше 75 лет с ИМ (ОШ=2,81 [95% ДИ 1,16-6,78]) и общей смертности (ОШ=3,07 [95% ДИ 1,35-6,98]) в течение 6 месяцев и 1 года, а также крупного кровотечения (снижение гемоглобина на 23 г/л от исходного или необходимость гемотрансфузии) и повторной госпитализации (ОШ =1,8 [95% ДИ 1,00-3,22]) [89, 157].

В 2018 году были представлены данные регистра CONCORDANCE (Australian Cooperative National Registry of Acute Coronary Care, Guideline Adherence and Clinical Events), в который были включены 3944 пациента старше 65 лет с инфарктом миокарда. ССА диагностировался по Индексу хрупкости (ИХ): хрупкие пациенты ( $ИХ \geq 0,25$ ) и крепкие пациенты ( $ИХ < 0,25$ ). Среди 1275 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) 192 пациента (15%) были с ССА, а среди 2669 лиц с ИМ без подъема ST (ИМбпST) – 902 человека (34%). Для хрупких пациентов с ИМ как с подъемом, так и без подъема сегмента ST было характерно статистически значимо более частое наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), перенесенного ИМ, ЧКВ, имплантированного кардиовертера-дефибриллятора или электрокардиостимулятора, крупного кровотечения, артериальной гипертензии, ОНМК, сахарного диабета в анамнезе; чаще выявлялась анемия, деменция, дислипидемия, полипрагмазия, высокий класс Killip, более низкая фракция выброса левого желудочка, а также был выше риск по шкале GRACE. Среди пациентов с ИМ с подъемом ST реваскуляризация была выполнена 86,4 % (n=936) пациентов без ССА и только 67,2% (n=127) пациентов с ССА ( $p < 0,001$ ); среди пациентов с ИМ без подъема ST - 51,2% (n=904) и 31,5% (n=284) соответственно ( $p < 0,001$ ). Тромболитическая терапия также реже выполнялась в группе хрупких пациентов (31,4% (n=340) против 18,8% (n=36),  $p < 0,001$ ). На реабилитацию также статистически значимо чаще направляли пациентов без ССА на 34% (ИМпST) и 23% (ИМбпST). За конечные

точки выбраны смерть от всех причин и сердечно-сосудистую смерть в течение 6 месяцев. Нескорректированная смертность от всех причин (ИМпСТ: 3% и 13% пациентов; ИМбпСТ: 4% и 13% пациентов) и сердечно-сосудистая смертность (ИМпСТ: 1,4% и 6% пациентов; ИМбпСТ: 1,2% и 3,2% пациентов) была выше среди хрупких пациентов в течение 6 месяцев. После корректировки на другие факторы риска ССА оказался независимым прогностическим фактором смерти от всех причин в течение 6 месяцев (ИМпСТ: ОШ=1,74 [95% ДИ 1,37-2,22],  $p < 0,001$ ; ИМбпСТ: ОШ=1,62 [95%ДИ 1,4-1,87],  $p < 0,001$ ), но не сердечно-сосудистой смерти (ИМпСТ:  $p=0,99$ ; ИМбпСТ:  $p=0,93$ ) [86].

При оценке тридцатидневной и полугодовой летальности в исследовании Cammalleri V. et al. худший прогноз у пациентов с ИМ старше 65 лет регистрировался в зависимости от увеличения тяжести гериатрического статуса, оцениваемого с помощью многомерного прогностического индекса (Multidimensional Prognostic Index (MPI)). Также было показано, что у пациентов с MPI более 0,66 статистически значимо выше частота развития внутригоспитальных осложнений – кардиогенного шока, отека легких, кровотечений, впервые возникшей фибрилляции предсердий, АВ-блокады III степени, необходимости в применении петлевых диуретиков, а также внутрибольничной пневмонии [121].

По результатам же исследования ICON1, проведенном среди лиц старше 75 лет с ОКС без подъема сегмента ST, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (стентирование), краткосрочный прогноз (тридцатидневная смертность) не различался в группе пациентов с ССА и без него. ССА оценивался по критериям Fried. Было получено статистически значимое различие при оценке летальности спустя 1 год. Наихудший прогноз регистрировался в группе пациентов с ССА по сравнению с крепкими пациентами (ОШ=2,79 [95% ДИ 1,28-6,08]). Также были выявлены следующие предикторы неблагоприятного исхода – систолическое АД при поступлении, высокий класс по Killip, возраст, заболевание периферических артерий в анамнезе, имплантация голометаллического стента, а также потребность в постороннем уходе. С

включением ССА и данных факторов была разработана балльная шкала оценки клинического риска FRAIL-HEART, которая по оценке исследователей превзошла шкалу GRACE2 (C-statistic 0,7; CI 0,63-0,77). Необходимо отметить, что в исследование включались только пациенты после проведенного чрескожного коронарного вмешательства, выполненного по назначению лечащего кардиолога, а наиболее хрупкие пациенты, имеющие худший прогноз, для ведения которых чаще всего лечащим врачами выбирается консервативная стратегия, были исключены на этапе отбора. Таким образом, показатели общепринятых моделей риска у пожилых пациентов субоптимальны [124].

В университете Лейдена проведено исследование пациентов старше 70 лет с ОКС с подъемом сегмента ST, которым выполнялось первичное ЧКВ. За конечные точки принято наступление неблагоприятного события в течение 30 дней в зависимости от наличия ССА: смерть, крупное кровотечение, почечная недостаточность de novo (контрастиндуцированная), клиническая смерть и ОНМК). Пациентов с ССА выявляли по тесту Safety Management Programme (SMP) при наборе более 1 балла. Частота наступления неблагоприятного исхода статистически значимо была выше в группе пациентов с  $SMP \geq 1$  балла [91].

Следует привести еще одно исследование влияния хрупкости на прогноз неблагоприятных исходов (крупное кровотечение по BARC, смерть в течение госпитализации, и смерть от всех причин в среднесрочном периоде) пациентов старше 80 лет с инфарктом миокарда, перенесших ЧКВ [101]. Медиана периода наблюдения составила 589 дней. ССА определялся по шкале Rockwood от Канадского исследования здоровья и старения (Canada Study on Health and Aging), согласно которому были выделены 3 группы: крепкие (0 баллов), умеренно хрупкие (1-2 балла), значительно хрупкие ( $\geq 3$  баллов) пациенты. Всего хрупких пациентов в исследуемой когорте оказалось 27,8%, у них статистически значимо чаще встречалось перенесенное ОНМК в анамнезе, ниже систолическое артериальное давление при поступлении, выше класс по классификации Killip, выше балл по шкале GRACE, значительно реже выполнялся трансрадиальный доступ (55,3% против 74,9%,  $p < 0.001$ ), была продолжительнее госпитализация.

Однако, по частоте применения ДДАТ и оральных антикоагулянтов значимых различий между группами получено не было. Конечные точки статистически значимо достигались чаще в группах хрупких пациентов и были ассоциированы с тяжестью ССА (внутригоспитальная смерть 8,4%, 15,4%, 27,3% соответственно,  $p < 0,001$ ; крупное кровотечение 9,6%, 16,9%, 31,8% пациентов по группам соответственно,  $p < 0,001$ ). Частота смерти от всех причин в течение 6 месяцев и 1 года в общей выборке составила 14,3% и 18,2% соответственно. При этом 10,0% и 12,6% у крепких пациентов и 25,3% и 34,4% у хрупких пациентов ( $p < 0,001$ ) и зависела также от возраста, пола, наличия диабета и достижения коронарного кровотока ТИМІ ІІІ по инфарктсвязанной артерии после ЧКВ. После корректировки на сопутствующие факторы хрупкость оказалось независимым фактором риска смерти от всех причин в среднесрочном периоде (ОШ=3,04 [95%ДИ 1,94-4,72]). Однако среднесрочный прогноз не различался статистически значимо между пациентами с разной степени хрупкости. Высокая частота развития кровотечения в послеоперационном периоде вероятнее всего связана с более частым использованием трансфеморального доступа в группе хрупких пациентов.

Риск развития крупных кровотечений в период госпитализации у пожилых пациентов с ИМ в зависимости от наличия ССА также был исследован по данным регистра ACTION, с включением 121839 пациентов старше 65 лет с острым ИМ. Кровотечение оценивалось как крупное при наличии данных о проведении гемотрансфузии и снижении гемоглобина, исключая анемию при поступлении. Хрупкость оценивали по критериям Fried L.P. (распространенность ССА среди исследуемой когорты пациентов составила 16,7%). Лица, принявшие участие в исследовании, были разделены на 3 группы: 1 группа - без ССА (0 баллов по Fried L.P.), 2 группа - умеренно хрупкие (1-2 балла по Fried L.P.), 3 группа - пациенты с тяжелой старческой астенией (3 и более баллов по Fried L.P.). Пациенты с ССА чаще имели ИМбпST, более пожилой возраст, высокий уровень коморбидности и класс по классификации Killip при поступлении, полипрагмазию с избытком антикоагулянтов и ингибиторов ГРПb/Іа и с меньшей вероятностью подвергались

чрескожному коронарному вмешательству. Риск развития крупных кровотечений был ассоциирован с тяжестью ССА (6,5%; 9,4%, 9,9% по группам соответственно,  $p < 0,001$ ). Среди пациентов, подвергнутых ЧКВ, синдром старческой астении являлся независимым прогностическим фактором риска развития кровотечений как во второй группе (ОШ=1,33 [95% ДИ 1,23-1,44]), так и в третьей группе пациентов (ОШ=1,4 [95% ДИ 1,24-1,58]). Однако, риск кровотечений по группам среди пациентов, получающих консервативное лечение не различался. Следует отметить, что у пациентов с ССА статистически значимо чаще выполнялся трансфеморальный доступ, что также дополнительно способствовало развитию кровотечений [155].

Влияние выбранной стратегии лечения (консервативная/инвазивная) на исходы у пациентов с ССА и без было оценено Damlujı A.A. с соавторами [83]. В исследование вошли 469 390 пациентов старше 75 лет с ИМ. ССА диагностировали на основании Индекса Хрупкости. Распространенность хрупкости составила 19%. Для пациентов с ССА, по сравнению с крепкими пациентами, реже выполнялось ЧКВ (15% и 33% соответственно,  $p < 0,001$ ), а также операция аорто-коронарного шунтирования (1% и 9% соответственно,  $p < 0,001$ ). ССА был статистически значимо связан с более высокой внутригоспитальной летальностью (ОШ=1,43 [95% ДИ 1,39-1,46]). Несмотря на более худший прогноз при ССА, у пациентов он был лучше при выполнении ЧКВ (для хрупких пациентов: ОШ=0,59 [95% ДИ 0,55-0,63]; для пациентов без ССА: ОШ=0,49 [95% ДИ 0,46-0,50];  $p < 0,001$  во всех случаях) и АКШ (для хрупких пациентов: ОШ=0,77 [95% ДИ 0,65-0,93]; для пациентов без ССА: ОШ=0,74 [95% ДИ 0,71-0,77];  $p < 0,001$  во всех случаях) по сравнению с пациентами, оставленными на консервативной терапии. Отсроченный прогноз (10 лет) выживаемости был также благоприятнее у пациентов, которым была проведена реваскуляризация. Однако, такое различие может быть связано с изначальным отбором для направления на ЧКВ/АКШ менее хрупких пациентов. Тем не менее это одно из самых крупных и продолжительных исследований оптимальной стратегии лечения пожилых пациентов с ССА показало преимущество выбора

инвазивной тактики ведения пожилых пациентов с ИМ и ССА.

По данным регистра SWEDENHEART, основанном на включении 3381 пациента, которым проводилась оценка наличия ССА по Клинической шкале хрупкости (Clinical Frailty Scale (CFS)) была оценена как распространенность ССА в общей популяции пациентов с инфарктом миокарда, так и ее влияние на неблагоприятные внутригоспитальные события (кардиогенный шок, реинфаркт, крупное кровотечение, смерть), а также общую смертность в течение 6 месяцев. В соответствии с баллами по CFS были выделены 3 группы пациентов: крепкие (I группа, CFS 1-3 балла, n=2509 (74,2%), прехрупкие (II группа, CFS 4 балла, n=446 (13,2%) и пациенты с ССА (III группа, CFS 5-9 баллов, n=426 (12,6%). ССА и преаестении были ассоциированы с развитием неблагоприятных событий в течение госпитализации, так частота смерти по группам составила 1,8%, 4,0%, 13,4%, кардиогенного шока – 1,9%, 2,5%, 4,7%, крупного кровотечения - 1,1%, 2,7%, 4,5% соответственно ( $p < 0,001$  во всех случаях). Риск смерти от всех причин также был выше в группе хрупких пациентов по сравнению с крепкими после коррективки по другим потенциальным факторам риска (возраст, пол, количество баллов по GRACE) (ОШ=3,32, [95% ДИ 2,3-4,7]), а также в группе прехрупких пациентов по сравнению с крепкими (ОШ=2,07, [95% ДИ 1,41-3,02]) [58]. По схожему дизайну было проведено исследование пациентов старше 80 лет с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Были выделены 3 группы по количеству баллов по CFS: I группа (CFS 1-3 балла, 51,28%), II группа (CFS 4-5 баллов, 36,26%) и III группа (CFS 6-8 баллов, 12,45%). Оценивались неблагоприятные исходы – общая смертность в течение 2-х лет и не выписка из стационара (как сочетание интрагоспитальной смерти, перевода в другое отделение или хоспис). Медиана наблюдения составила 565 дней. Частота неблагоприятных исходов статистически значимо возрастала с увеличением баллов по CFS. По данным многофакторного анализа тяжесть старческой астении была значимо ассоциирована с риском смерти от всех причин в течение периода наблюдения (ОШ=2,37 [95% ДИ 1,11-5,05]  $p < 0,026$ ) и не выпиской из стационара (ОШ=9,5 [95% ДИ 3,48-25,99],  $p < 0,001$ ) [105].

В исследовании Anand A. et al. [88] оценивались общая смертность в течение 12 месяцев, а также прогностическая ценность существующей шкалы GRACE и ее модифицированного варианта с добавлением параметра оценки по Клинической шкале хрупкости (Clinical Frailty Scale (CFS) для пациентов старше 65 лет с инфарктом миокарда. Риск смерти в течение года почти удваивался при увеличении CFS на 1 балл в группе хрупких пациентов (ОШ=1,9, [95% ДИ 1,47-2,44]). Также оценка по CFS имела хорошую прогностическую ценность для оценки риска смерти в течение 12 месяцев от всех причин у данной когорты пациентов (AUC 0,81, 95% CI 0,72-0,89). При интеграции показателя CFS в шкалу GRACE было также достигнуто улучшение прогностической ценности (AUC 0,86 против 0,8 без включения CFS,  $p=0,04$ ), в основном за счет снижения количества баллов у крепких пациентов.

Долгосрочный прогноз (медиана наблюдения 6,7 лет) пациентов старше 75 лет с ИМ в зависимости от наличия ССА был оценен Ekerstad N. и соавторами [72]. В исследование вошли 307 пациентов с ИМ без подъема ST. Оценка наличия ССА проводилась по Канадской клинической шкале оценки хрупкости (Canadian Study Health and Aging). За конечные точки выбраны — смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть. По наличию ССА было выделено 2 группы пациентов: хрупкие и крепкие. Пациенты с ССА составили 48,8%. Между группами статистически значимые различия получены по возрасту, полу (в группе хрупких пациентов больше женщин), данным анамнеза (частоте хронической сердечной недостаточности, онкологических заболеваний, цереброваскулярных заболеваний и деменции, а также хронической почечной недостаточности), уровню гемоглобина (в группе хрупких пациентов чаще выявлялась анемия), количеству баллов по шкале GRACE. Также для хрупких пациентов было характерно более низкая систолическая функция левого желудочка, большее количество принимаемых лекарственных веществ, при более низком количестве сердечно-сосудистых лекарственных препаратов. Хрупкие пациенты статистически значимо реже получали ДДАТ, чаще проводилась монотерапия ацетилсалициловой кислотой и/или оральным антикоагулянтом. В группе хрупких

пациентов долгосрочный прогноз оказался хуже, чем у пациентов без САА (смерть от всех причин — 85,9% и 53,8%,  $p < 0,001$ ). Сердечно-сосудистая смертность была статистически значимо выше в группе пациентов с ССА (57% и 35,4%,  $p < 0,001$ ). Согласно регрессионной модели Кокса ССА был независимым предиктором как ухудшения краткосрочного прогноза (интрагоспитальная смерть, смерть в течение года), что согласуется с данными других исследователей, так и долгосрочного прогноза (ОШ=2,06, [95% ДИ 1,151-2,81],  $p < 0,001$ ) вместе с возрастом ( $p < 0,001$ ), фракцией выброса ( $p < 0,012$ ) и индексом коморбидности Чарлсона ( $p < 0,018$ ).

По данным большинства авторов, ССА у пациентов с ИМ старше 65 лет ассоциирован с повышенным риском развития кровотечения как при приеме ДДАТ, так и в особенности при инвазивной стратегии ведения пациента. Однако, данные мета-анализа, проведенного Zhang Sh. и соавторами, показали отсутствие связи между развитием кровотечения и наличием ССА у пожилых пациентов с инфарктом миокарда в кратко-, средне- и долгосрочной перспективе. Авторами было включено в анализ 11 статей (общее количество пациентов составило 7212 человек). При этом общая смертность была статистически значимо выше среди лиц с ССА как в краткосрочном (до 6 месяцев) (ОШ=3,67 [95% ДИ 1,7-7,9]) и среднесрочном (от 6 месяцев до 1 года) периодах (ОШ=4,09 [95% ДИ 2,17-7,73]), так и в долгосрочном (более 1 года) периоде (ОШ=1,66 [95% ДИ 1,35-2,05]). Существенным недостатком данного мета-анализа является включение статей с различными методиками выявления ССА, которые невалидизированы между собой [108]. Еще в одном мета-анализе было оценено влияние ССА на внутригоспитальную, краткосрочную ( $\leq 6$  месяцев) и долгосрочную ( $\geq 12$  месяцев) смертность от всех причин у пациентов старше 65 лет с инфарктом миокарда. Было отобрано 9 статей с общим количеством пациентов — 2475 человек. Анализ еще раз подтвердил, что пациенты с ИМ при наличии ССА имеют худший прогноз. Так, риск внутригоспитальной летальности от всех причин повышен в 5,5 раз при сочетании ИМ и ССА у пациентов старше 65 лет (ОШ=5,49 95% ДИ 2,19-13,77), в течение 6 месяцев — в 3,5 раза (ОШ=3,65 [ДИ 1,96-6,48]), в течение

более 12 месяцев — 1,5 раза (ОШ=1,65 95% [ДИ 1,01-2,69]) [112].

Putthapiban P. и соавторы провели мета-анализ 21 исследования краткосрочного и долгосрочного прогноза смерти и развития кровотечения у пациентов с острым ИМ в зависимости от наличия ССА с общим количеством 143301 человек (средний возраст 75,33 года, 60% мужчины). Распространенность хрупкости среди пациентов составила от 4,7% (средний возраст пациентов в исследовании 73,3 года) до 53,6% (средний возраст 73,6(6,01) года) [90, 150], что связано с применением различных инструментов для диагностики ССА. Выявлено что, ССА был ассоциирован с увеличением частоты смерти от всех причин в краткосрочном периоде (до 1 года) по данным 9 исследований (ОШ=2,07 [95% ДИ: 1,67-2,56];  $p < 0,001$ ) и долгосрочном периоде (более 1 года) по данным 11 исследований (ОШ=2,3 [95% ДИ: 1,7-3,11];  $p < 0,001$ ). Более того ССА был ассоциирован с увеличением частоты кровотечений по данным 7 исследований (ОШ=1,34 [95% ДИ: 1,12-1,59];  $p < 0,001$ ) [45].

Безусловно, риск неблагоприятных событий у пациентов с ИМ повышается с возрастом. При наличии ССА у пациента пожилого и старческого возраста с ИМ прогноз ухудшается, вероятность смерти от всех причин в течение 12 месяцев в среднем увеличивается в 2 раза. Еще одной особенностью пациентов с ССА является частое использование трансфеморального доступа, что увеличивает частоту развития кровотечений в среднем в 1,5 раза и более. ССА является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, который должен диагностироваться и учитываться при ведении пациентов с ИМ старше 65 лет. Также следует отметить необходимость валидации методов оценки наличия ССА у пациентов с ИМ.

Многие авторы подчеркивают, что неблагоприятный прогноз пациентов пожилого и старческого возраста ассоциирован с ССА и коррелирует с его тяжестью. Однако, наличие «хрупкости» у пациента не может быть поводом для отказа от проведения коронарной ангиографии и ЧКВ, т.к. большинство исследователей указывают на лучший прогноз при использовании инвазивной стратегии у пациентов с ССА и ИМ. Но необходимо улучшить стратификацию

риска этих пациентов. В шкалах оценки риска для пациентов с ИМ пожилого и старческого возраста необходимо учитывать гериатрический статус пациента в качестве фактора риска. Также у пациентов рассматриваемой когорты целесообразно определять лабораторные маркеры ССА, такие как уровень общего белка и альбумина, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и гемоглобина.

### **1.3. Роль биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда**

Под термином «Биомаркер» понимают любой параметр, который может быть измерен в организме, предсказывает развитие заболевания или прогноз пациента, или же оказывает влияние на них. Многие биомаркеры вошли в клинические рекомендации по ведению пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией. При этом биомаркеры имеют более высокую чувствительность в оценке тяжести и прогноза течения заболевания, чем инструментальные методы. Мультимаркерный подход является наиболее предпочтительной стратегией, как при диагностике и прогнозировании, так и при лечении кардиологического пациента [144].

В первые 3 суток после ишемического повреждения миокарда начинается его ремоделирование, для которого характерно непропорциональное растяжение и истончение стенок сердца, а также ранняя дилатация и сферификация левого желудочка. Важнейшими составляющими постинфарктного ремоделирования являются экспансия инфаркта, дилатация желудочка, гипертрофия неинфарцированных сегментов и пролиферация фибробластов [24]. Миокардиальный стресс (МС) отражает силу натяжения кардиомиофибрил на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки левого желудочка [12].

Натрий-уретические пептиды (НУП) экскретируются в кровь при перерастяжении миокарда предсердий и желудочков сердца. На сегодняшний день известно 3 типа НУП: А-тип, В-тип и С-тип. С-тип имеет преимущественное

значение для диагностики эндотелиальной дисфункции [54]. ANP (Atrial-natriuretic peptide) имеет малый период полураспада (3-4) минуты и зависит от физической нагрузки, изменения положения тела, что ограничивает использование этого биомаркера [68]. BNP (Brain-natriuretic peptide), открытый в 1988 году, имеет больший период полураспада (около 20 минут) и менее подвержен колебаниям концентрации, в связи с чем получил большее распространение для оценки миокардиального стресса. BNP образуется в виде прогормона, который далее подвергается действию протеазы и расщепляется на 2 фрагмента: С-концевой активный и N-концевой (неактивный) — NT-proBNP. NT-proBNP представляет собой довольно стойкую молекулу, которая вместе с BNP с успехом применяется в клинической практике в качестве биомаркера миокардиального стресса для диагностики, оценки прогноза и течения главным образом хронической сердечной недостаточности [118, 176]. При этом было доказано, что BNP и NT-proBNP имеют схожую чувствительность и специфичность, а также более высокую ценность для оценки выраженности миокардиального стресса, чем инструментальные методы [113]. По данным литературы, NT-proBNP является надежным прогностическим биомаркером, повышение его концентрации ассоциируется с худшим прогнозом, с повышением риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Понижение концентрации этого биомаркера связано с увеличением продолжительности жизни пациентов с кардиальной патологией и сердечной недостаточностью в частности [29]. Так, увеличение уровня BNP было ассоциировано с увеличением риска рецидива ИМ и смерти, в том числе внезапной сердечной смерти, по данным исследований SAVE и CONSENSUS II [135]. У пациентов старшей возрастной группы в исследовании Cardiovascular Health Study также выявлена статистически значимая взаимосвязь концентрации NT-proBNP с частотой внезапной сердечной смерти независимо от других факторов риска [122].

NT-proBNP при ИМ отражает как выраженность миокардиального стресса, прогноз заболевания, так и является свидетельством развития сердечной недостаточности. Высокий уровень NT-proBNP у лиц с ИМ - это предиктор

возможного ухудшения их состояния: рецидива ишемии миокарда, прогрессирования СН, острого ИМ, летального исхода в динамике 30 дней, 10 месяцев после ИМ [34].

Подчеркивается большое значение временного повышения уровня NT-proBNP в оценке тяжести ишемии миокарда, в отсутствии сформировавшегося впоследствии некроза миокарда при нестабильной стенокардии или неосложненной транслюминальной баллонной ангиопластике при неизменном давлении в полостях сердца [160]. Также было выявлено, что NT-proBNP повышается при остром инфаркте миокарда не только в зоне некроза, но и в зоне «живого» миокарда [94].

Определение NT-proBNP при остром инфаркте миокарда позволяет спрогнозировать размер зоны некроза, а также тяжесть постинфарктной сердечной недостаточности. Так в исследовании Maug A. et al. было выявлено, что концентрация NT-proBNP, определяемого на 3 сутки острого ИМ, коррелировала с размером зоны как острого, так и перенесенного инфаркта, снижением систолической функции левого желудочка, а также увеличением частоты сердечных сокращений [129]. Kleczynski P. et al. показали, что определение NT-proBNP спустя 6 месяцев после перенесенного ИМпСТ позволяет спрогнозировать снижение фракции изгнания левого желудочка в долгосрочной перспективе [128].

Celebi S. с соавторами было проведено исследование влияния уровня NT-proBNP на риск развития аневризмы левого желудочка после острого ИМ с подъемом сегмента ST. В исследование включили 1519 пациентов с острым ИМпСТ, которым определялся при поступлении уровень NT-proBNP. Через шесть месяцев было выделено 2 группы пациентов: с развившейся аневризмой левого желудочка (n=157, 10,3% от общей когорты) и без нее. У пациентов с развившейся аневризмой левого желудочка после перенесенного острого ИМпСТ содержание NT-proBNP в плазме крови было выше по сравнению с контрольной группой (523,5(231,1) пг/мл и 192,3(176,6) пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ). Также независимыми предикторами формирования аневризмы левого желудочка после острого ИМпСТ явились возраст старше 65 лет, класс Killip  $>2$ , сердечная

недостаточность после перенесенного ИМ, фракция выброса левого желудочка менее 50%, неудачная реперфузия, феномен “no-reflow” при попытке выполнения чрескожного коронарного вмешательства и уровень NT-proBNP > 400 пг/мл [158].

В другом исследовании показано, что у пациентов, которым выполнялось ЧКВ в плановом порядке (при стабильной стенокардии напряжения) или экстренно (при ИМбпST) увеличение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови ассоциировано с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, как повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти, так и повторной реваскуляризации в зоне вмешательства (медиана наблюдения 48,53(14,69) лет) [123].

Однако, применение NT-proBNP и BNP ограничивается значительной вариабельностью показателя, в том числе его зависимостью от пола, возраста, индекса массы тела, наличия сопутствующей патологии (заболевания почек или инфекционной патологии) [38]. При этом в литературе мало данных об уровне NT-proBNP, ассоциированном с неблагоприятным исходом у пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев. Также не изучен уровень биомаркера в зависимости от наличия и тяжести синдрома старческой астении.

Ишемическое повреждение миокарда вызывает прогрессирующее структурное ремоделирование миокарда с увеличением отложения соединительной ткани и развитием фиброза. Преобладание продукции коллагена I и III типов над его разрушением приводит к локальному образованию избытка волокон и фиброзу. Кардиопротективный эффект оказывает Интерлейкин-33, который запускает механизм предотвращения миокардиального фиброза, ремоделирования сердца и сердечной недостаточности. Молекула ST2 (Growth Stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) – член семейства интерлейкина-1, выполняет важную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов и является одним из основных биомаркеров неблагоприятного ремоделирования сердца и прогрессирования фиброза [151]. ST2 представлен

двумя изоформами: трансмембранный рецептор (ST2L) и растворимый рецептор-ловушка (sST2). Лигандом ST2L является интерлейкин-33 (ИЛ-33), образующий комплекс ИЛ-33/ST2L при связывании с рецептором. При миокардиальном стрессе этот комплекс реализует протективное действие на кардиомиоциты, препятствует патологическому ремоделированию миокарда и апоптозу, оказывает антифибротический эффект. Растворимая форма оказывает противоположное действие: циркулирующие в крови sST2 связывают ИЛ-33, блокируя образование комплекса ИЛ-33/ST2L, способствуя развитию патологического ремоделирования миокарда - гиперпрогрессии фиброза и гипертрофии миокарда с последующей дилатацией камер сердца [98]. Увеличение уровня ST2 при неблагоприятном варианте течения ИМ происходит в большей степени за счет растворимой формы рецептора, продукция которой повышается при повреждении кардиомиоцитов [120]. Средняя нормальная концентрация ST2 – 18 нг/мл, уровень же более 35 нг/мл свидетельствует об ухудшении прогноза пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. При этом уровень биомаркера не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, наличия почечной дисфункции и других сопутствующих заболеваний, поэтому концентрация более 35 нг/мл может рассматриваться как единый пороговый уровень ST2 для различных категорий пациентов с сердечно-сосудистой патологией [64].

Несмотря на проводимое оптимальное лечение у большинства пациентов после перенесенного ИМ наблюдается прогрессирование дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности, приводя к структурным и функциональным нарушениям кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, что приводит к дилатации левого желудочка и усугублению его дисфункции (дезадаптивное ремоделирование). Деадаптивное ремоделирование способствует возрастанию миокардиального стресса, что приводит к прогрессированию фибротических процессов и дальнейшему снижению функции левого желудочка с развитием гемодинамически невыгодной шаровидной формы и истончению стенок ЛЖ [37]. Выявлено, что пациенты с уровнем ST2 более 35 нг/мл имели более низкую фракцию выброса ЛЖ, более высокие объемные показатели левого

желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии и спустя 12 месяцев проспективного исследования после проведения плановой реваскуляризации миокарда определялось дальнейшее прогрессирование дилатации сердца и увеличение показателей миокардиального стресса. При этом у пациентов с физиологической концентрацией ST2 наблюдались процессы обратного ремоделирования миокарда (увеличение фракции выброса ЛЖ на 1,56% и снижение конечно-диастолического объема (КДО) на 4,5%) [31].

В следующем исследовании оценена взаимосвязь между показателями ремоделирования ЛЖ и концентрацией ST2 в первые сутки госпитализации у 109 пациентов после первого ИМпСТ и первичным ЧКВ по результатам магнитно-резонансной томографии сердца, проведенного спустя 1 неделю и 6 месяцев после перенесенного события. Медиана концентрации (25%-; 75%-перцентили) содержания ST2 в плазме крови составили 55,3 (38,7; 94,1) пг/мл. Уровень ST2 коррелировал с большей зоной инфаркта и более высоким индексом локальной сократимости ( $p < 0,01$ ), спустя 6 месяцев были отмечены корреляции с увеличением объемных показателей и дилатацией ЛЖ, а также снижением фракции выброса ЛЖ менее 40% ( $p < 0,05$ ) [152].

Отечественными учеными проведены исследования динамики ST2 и NT-proBNP в крови пациентов с ИМ. Было установлено, что максимального пика концентрации ST2 достигает в течение первых суток и при благоприятном течении ИМ снижается, достигая нормальных значений к 12-му дню. Однако, при неблагоприятном течении ИМ, осложненным прогрессированием острой сердечной недостаточности, развитием нарушений ритма и проводимости или ранней постинфарктной стенокардией концентрация ST2 снижается более медленно или же увеличивается. Концентрация NT-proBNP также максимальна в первые сутки, но остается постоянной в течение 3-4 недель. Оба биомаркера коррелируют с фракцией выброса ЛЖ, классу по Killip и уровнем тропонина и являются независимыми прогностическими маркерами прогрессирования острой СН и смерти в госпитальном периоде. При этом комбинированное использование ST2 и NT-proBNP показало лучшую диагностическую чувствительность и

специфичность (ОШ=1,92 [95% ДИ 1,7-3,2], AUC=0,89,  $p < 0,004$ ) [10, 49].

Влияние концентрации ST2 на госпитальные исходы и краткосрочный прогноз (до 30 дней) пациентов с ИМпСТ было исследовано Shimpo M. et al. Повышение уровня ST2 при поступлении ассоциировалось с увеличением риска внутригоспитальной смерти или сердечно-сосудистой смерти в течение 30 дней. Были определены статистически значимые взаимосвязи между уровнями ST2 и NT-proBNP, С-реактивного белка, Тропонина Т. При этом было выявлено влияние концентрации Тропонина Т, BNP, но не С-РБ на прогноз исследуемой когорты пациентов [149].

Также взаимосвязь между концентрацией ST2 и риском внутригоспитальной смерти была изучена Mzoughi K. и соавторами у 74 пациентов с ИМпСТ (54% обследуемых) и ИМбпСТ (46% пациентов). Уровень ST2 оценивался на 3-е сутки госпитализации, среднее значение составило 122,43(95,72) нг/мл. Увеличение концентрации ST2 явилось независимым неблагоприятным фактором смерти во время госпитализации. Пороговый уровень более 35 нг/мл имел чувствительность 95%, специфичность 30% (AUC=0,672, 95% ДИ 0,546-0,798,  $p=0,024$ ). Также были выявлены статистически значимые корреляции с уровнем тропонина, глюкозы крови при поступлении, СРБ и фракцией выброса ЛЖ [137].

Корейскими учеными был оценен прогноз пациентов в течение 1 года после ИМпСТ с первичным ЧКВ в зависимости от уровня ST2 и NT-proBNP в первые сутки госпитализации. Комбинированная конечная точка включала кардиоваскулярную смерть, не фатальный ИМ, не фатальное ОНМК и повторную реваскуляризацию. Было выявлено, что повышение уровня ST2 более 75,8 нг/мл и NT-proBNP более 400 пг/мл ассоциировано с неблагоприятным сердечно-сосудистым исходом в течение первого года после первичного ЧКВ по поводу ИМпСТ: ОШ=2,098 [95% ДИ 1,008-4,367],  $p=0,048$  и ОШ=2,606 [95% ДИ 1,086-6,257],  $p=0,032$  соответственно. При этом наиболее неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов, которые имели сверхпороговый уровень обоих биомаркеров [177].

В более крупном исследовании, включающем 1401 пациента с ИМ (79% с

ИМбпST), был оценен долгосрочный прогноз сердечно-сосудистой смерти и развития сердечной недостаточности в зависимости от концентрации ST2. В общей когорте нормальный уровень ST2 имели 51% пациентов. За период наблюдения (5 лет) 338 пациентов умерли, а у 360 - развилась сердечная недостаточность. После корректировки на пол, возраст, коморбидность, класс по Killip и уровень тропонина повышение концентрации ST2 явилось независимым предиктором смерти и развития сердечной недостаточности в долгосрочной перспективе. При этом с повышением уровня ST2 увеличивался и риск неблагоприятных событий [136].

Процесс рубцевания инфаркта миокарда сопровождается активацией пролиферации фибробластов и ангиогенеза. Ангиогенез — это процесс прорастания новых сосудов из уже имеющейся кровеносной сети. В регуляции ангиогенеза принимают участие ангиогенные активирующие и ингибирующие факторы. Выделяют следующие стадии ангиогенеза: активация эндотелиоцитов, образование протеаз и растворение базальной мембраны, миграция клеток эндотелия к ангиогенному стимулу с их дальнейшей пролиферацией и образованием первичной сосудистой стенки, дальнейшим remodelированием сосуда и формированием полноценной структуры сосудистой стенки [81]. Среди факторов ангиогенеза в литературе наиболее изученным является фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), гликопротеин, стимулирующий пролиферацию эндотелиоцитов и участвующий в активации и регуляции физиологического и патологического ангиогенеза [170]. Этот фактор регулирует рост, функцию и гомеостаз, проницаемость и сосудистый тонус. Физиологический ангиогенез способствует разрешению воспаления и репаративным процессам [3]. При ишемической болезни сердца прогрессирование атеросклероза усиливается при неоангиогенезе атером (патологический ангиогенез) вследствие их гипоксии и воспаления. Гладкомышечные клетки, локализованные под атеросклеротическими бляшками, стимулируются накоплением липидов, приобретают ангиогенный фенотип и становятся источником VEGF. Незрелые сосуды *de novo* в атеросклеротических бляшках

приводят к увеличению скорости роста атером и их разрыву, способствуют прогрессированию воспаления и развитию осложнений. Неоваскуляризация атеромы - это критерий высокого риска ухудшения прогноза пациента, нестабильности бляшек и рестеноза [56, 97]. Однако, уровень VEGF в крови не отражает активность гипоксического неоангиогенеза внутри атеромы [115].

Физиологический эффект этого биомаркера заключается в стимуляции пролиферации и поддержке выживаемости эндотелия, а также препятствию апоптоза эндотелиальных клеток [169]. Экспрессия VEGF происходит при клеточном повреждении и гипоксии. При формировании постинфарктного кардиосклероза этому фактору отводится значительная роль при формировании сосудистого компонента соединительной ткани. Так, одним из первых адаптационных механизмов миокарда при ишемии является активация эндогенной экспрессии VEGF [59]. В эксперименте на моделях животных выявлено статистически значимое повышение уровня VEGF через сутки после наложения лигатуры на левую коронарную артерию, а при дополнительном введении препарата VEGF в дозе 0,3 мг/кг массы тела животного перед моделированием инфаркта миокарда при морфологическом исследовании на 7 сутки препаратов миокарда обнаруживалось более плотная капиллярная сеть и увеличение обменной поверхности капиллярного русла как в перинекротической зоне, так и в отдаленных от него участках, по сравнению с контрольной группой (24,8%,  $p < 0,01$ ) [5]. В аналогичной экспериментальной модели инфаркта миокарда на животных при введении препарата VEGF в дозе 100 нг (однократно через 1,5 часа после моделирования ИМ) определялась статистически значимо более высокая плотность капилляров и фибробластов как на 7-е сутки, так и спустя 14 и 30 дней после ИМ в зонах интактного миокарда, пограничной и инфарктной зонах [11, 23]. Повышенная плотность капиллярной сети миокарда улучшает транспорт кислорода и питательных веществ к кардиомиоцитам. В условиях хронической ишемии миокарда повышение плотности капилляров способствует развитию коллатералей, увеличению перфузии и улучшению метаболизма миокарда, а также его резистентности к развитию острой ишемии, что особенно актуально для

пожилых пациентов, имеющих чаще 3х-сосудистые поражения коронарных артерий и длительный анамнез хронической ишемической болезни сердца.

Проведено исследование динамики уровня VEGF-A165b и ее зависимости от фракции выброса левого желудочка и размера зоны инфаркта миокарда у 50 пациентов (средний возраст 59(12) лет) с ИМпST по результатам магнитно-резонансной томографии сердца. В исследуемой группе пациентов по сравнению с контрольной группой (23 пациента) уровень VEGF был повышен у пациентов до ЧКВ (медиана 64,46 пг/мл и 6,36 пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ) и продолжал повышаться, достигая пика через 24 часа (103,3 пг/мл и 34,2 пг/мл,  $p < 0,01$ ), повышенный уровень сохранялся в течение месяца. Уровень фактора коррелировал с размером инфаркта миокарда ( $r=0,36$ ;  $p=0,01$ ) и обратно коррелировал с фракцией выброса левого желудочка ( $r=-0,34$ ;  $p=0,02$ ) [70]. В другое исследование вошли 40 пациентов с ИМ (средний возраст 68,4 (2,3) года) и 40 пациентов без ИМ (средний возраст 68,5 (2,4) лет). Оценивали данные двухмерной и трехмерной эхокардиографии и уровень VEGF в зависимости от наличия ИМ. В группе пациентов с ИМ конечно-диастолический диаметр левого желудочка был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), а толщина стенки левого желудочка статистически значимо ниже чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). По данным трехмерной эхокардиографии конечно-диастолический и конечно-систолический объемы были значимо выше, а уровень фракции выброса левого желудочка ниже в группе пациентов с ИМ ( $p < 0,05$ ). При этом концентрация VEGF была значимо выше в группе исследования, чем в группе контроля (35,6 (1,8) пг/мл и 6,3(0,8) пг/мл соответственно,  $p < 0,0001$ ). Также выявлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня VEGF и фракции выброса левого желудочка ( $r=-0,976$ ,  $p < 0,001$ ) [178].

Таким образом, VEGF 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. Однако, не определено значение этого фактора для пациентов с ИМ пожилого и

старческого возраста в зависимости от гериатрического профиля. Также в литературе нет убедительных данных о влиянии уровня VEGF на прогноз (так краткосрочный, так и долгосрочный) пациентов с ИМ.

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) – член семейства FGF, имеющий в своей структуре 181 аминокислотный остаток, который играет значимую роль в метаболизме и нейропротекции. Установлено, что FGF21 синтезируется в гепатоцитах при повышении уровня глюкозы и оказывает значимое влияние на углеводный и жировой обмен и поддержание энергетического баланса [110]. Экспериментально доказано, что повышение концентрации FGF21 у мышей снижает физическую активность и температуру тела, а также уменьшает у них пристрастие к сладкому и алкоголю [77, 126]. С возрастом увеличивается продукция FGF21, что рассматривается как адаптационная реакция, направленная на нормализацию метаболических процессов при старении [55]. По данным литературы, при ограничении калорийности питания у животных повышение синтеза FGF21 снижает митотическую активность клеток и скорость метаболизма, увеличивая продолжительность жизни особей. Также в литературе описан канцеропротективный эффект, реализуемый при увеличении продукции FGF21 [79]. Благоприятным эффектом FGF21 является нейропротекция благодаря действию глутамата при старении. Этот ростовой фактор также благоприятно действует на когнитивные функции, ослабляя влияния оксидативного стресса и повышая антиоксидантную защиту в экспериментах на мышах [71, 78]. В литературе подчеркивается роль FGF21 как маркера, снижение концентрации которого ассоциировано с естественными механизмами старения [131].

У пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы выявлено повышение содержания FGF21. Установлено, что FGF21 синтезируется также кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками и реализует свои защитные механизмы, препятствуя ремоделированию сердца и эндотелиальной дисфункции через ингибирование NO-синтазы, а также оказывая антиатеросклеротический эффект через индукцию адипонектина в адипоцитах, а также подавляет синтез холестерина в печени [36]. Так, было выявлено увеличение концентрации этого

ростового фактора у пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонией, атеросклерозом сонных артерий. Обнаружены положительные взаимосвязи концентрации FGF21 и толщины комплекса интима-медиа сонных и подвздошных артерий у лиц с начальными признаками атеросклероза [147]. Повышенные концентрации FGF21 также были выявлены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [146]. FGF21 способен препятствовать гипертрофии и неблагоприятному ремоделированию миокарда с его последующей дилатацией и развитием систолической дисфункции после перенесенного инфаркта миокарда благодаря как блокаде апоптоза кардиомиоцитов, так и активации MAPK-сигнализации, быстрому фосфорилированию цАМФ и репрессии NF- $\kappa$ B-провоспалительного пути [41, 80].

У пациентов с острым ИМ увеличивается концентрация FGF21 в первые сутки и остается повышенной на 3-й и 7-й день. При этом содержание FGF21 коррелирует с уровнем BNP, что делает FGF21 потенциальным сердечно-сосудистым маркером. Joke et al. отмечают уменьшение размера зоны некроза при ИМ ассоциированного с повышением содержания FGF21 [76]. Далее Zang W. et al. оценили содержание FGF21 в сыворотке крови методом ИФА в динамике в зависимости от наличия острого инфаркта миокарда. В исследуемую группу вошли 55 пациентов с острым инфарктом миокарда (средний возраст 63(10) лет), в группу контроля 45 пациентов без инфаркта миокарда (средний возраст 64(11) лет). По данным анамнеза и клиническим характеристикам группы были сопоставимы. Период наблюдения 30 дней. Было выявлено, что уровень FGF21 был значительно выше у пациентов с инфарктом миокарда чем в контрольной группе (медиана (25%-; 75%-перцентили составили соответственно 0,25 (0,16; 0,34) нг/мл и 0,14 (0,11; 0,20) нг/мл,  $p < 0,01$ ). А максимум концентрации FGF21 был зафиксирован спустя 24 часа с начала развития острого инфаркта миокарда и сохранялся повышенным в течение 7 дней. Уровень FGF21 оказался независимым фактором, ассоциированным с развитием острого ИМ (ОШ=16,93 [95% ДИ 2,35-108,05];  $p=0,003$ ). При этом на 7-й день ИМ уровень FGF21 был выше у лиц с рецидивом ИМ в течение 30 дней (медиана (25%-; 75%-перцентили

составили соответственно 0,41 (0,22; 0,64) нг/мл и 0,21 (0,15; 0,29) нг/мл,  $p=0,014$ ) [148]. Таким образом, FGF21 может рассматриваться как прогностический маркер при ИМ в краткосрочной перспективе, а также в качестве биомаркера неблагоприятного ремоделирования миокарда, прогрессирования дилатации камер сердца и снижения фракции выброса. Однако, не ясна роль этого ростового фактора при инфаркте миокарда при долгосрочном прогнозе (до 1 года и более), а также у пациентов пожилого возраста. Многие авторы описывают FGF21 как биомаркер старения, но в литературе отсутствуют данные об уровне FGF21 у пациентов с различным гериатрическим профилем, в том числе и у пациентов с ИМ и ССА.

Применение мультимаркерных прогностических моделей у пациентов с ИМ имеют более высокие показатели чувствительности и специфичности. Сочетанное использование нескольких биомаркеров позволяет улучшить стратификацию риска и прогноза, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Наряду с уровнем тропонина все исследуемые биомаркеры также коррелируют с величиной зоны инфаркта и являются биомаркерами неблагоприятного ремоделирования миокарда. Несмотря на то, что влияние уровня биомаркера на прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти (а также смерти от всех причин) изучался только для ST-2 и NT-proBNP, ростовые факторы VEGF и FGF21 также имеют потенциал как показатели прогноза пациентов при ИМ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Также необходимо отметить, что не определена прогностическая ценность данных биомаркеров при инфаркте миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия и тяжести синдрома старческой астении.

В современном обществе отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни, что сопровождается увеличением доли пациентов пожилого и старческого возраста. Чаще всего такие пациенты исключаются из крупных исследований. Несомненно, возраст является независимым предиктором развития неблагоприятных событий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). В литературе указывается, что наличие синдрома старческой астении (ССА)

усугубляет прогноз у пациентов с ИМ. Но практически не изучено какой из гериатрических синдромов в наибольшей степени влияет на прогноз пациентов с ИМ пожилого и старческого возраста. На настоящее время не разработано шкал, оценивающих прогноз пациента с учетом не только возраста, но и гериатрического статуса. Также не определена прогностическая роль биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза у лиц пожилого и старческого возраста с ИМ. Данные по уровням указанных биомаркеров, а также возможности использования их в улучшении стратификации риска у пациентов с синдромом старческой астении и инфарктом миокарда отсутствуют в литературе. На сегодняшний день у практического врача нет под рукой шкалы или калькулятора, способных быстро произвести оценку прогноза пациента пожилого и старческого возраста в течение 12 месяцев после острого ИМ в зависимости от гериатрического статуса пациента и его биомаркерного профиля.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. 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 аспартатаминотрансферазы (АсАТ) более чем в 5 раз), выраженная почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ), 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 [26] и с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [25].

В исследуемой когорте 63 пациента (68,5%) имели ИМбпСТ и 29 пациентов (31,5%) – ИМпСТ.

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. Оценка гериатрического статуса, коморбидности 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», гериатрический статус оценивали по шкалам, применимым к пациентам с острым ИМ. Комплексная гериатрическая оценка не проводилась в связи с противопоказанием (наличие у пациентов острого заболевания). 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 наличию у пациента ССА и преаестении, и II группа (n=46 (50%)) – с количеством баллов 0-2, «крепкие» пациенты.

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. Также учитывали эпизоды кровотечений. Дизайн исследования

представлен на рисунке 1.

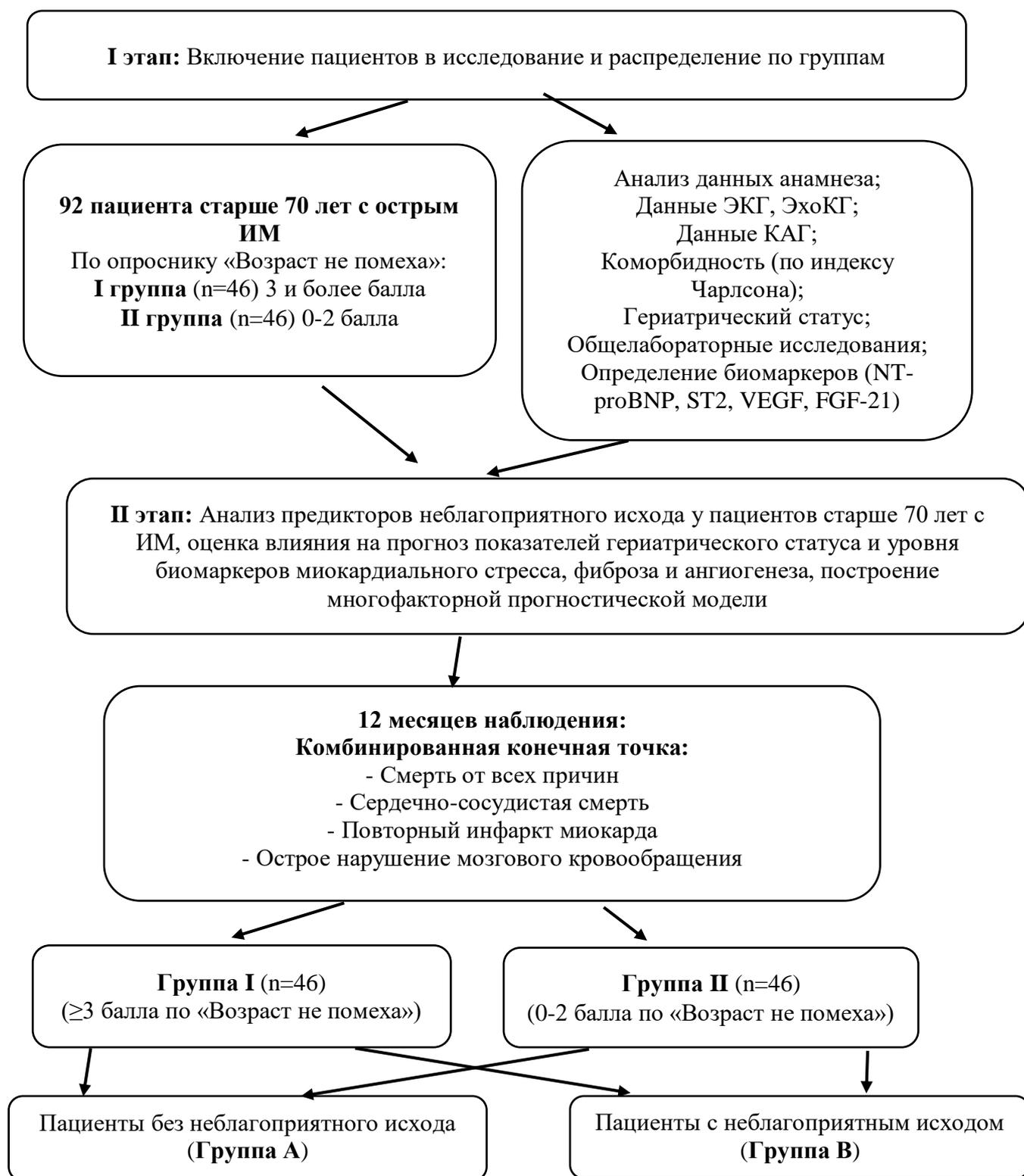


Рисунок 1. Дизайн исследования.

## 2.2. Клиническая характеристика исследуемой когорты

Все пациенты были разделены на 2 группы по количеству баллов по

опроснику «Возраст не помеха». I группу (n=46, 50%) составили «хрупкие» и «прехрупкие» пациенты (3 и более балла), во II группу (n=46 50%) вошли «крепкие» пациенты (0-2 балла). 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 преастении 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.

Также при поступлении оценивались лабораторные показатели по группам пациентов. Выполняли 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 (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды), электролитов, мочевины, креатинина, общего белка, печеночных трансаминаз. Лабораторные исследования проводились в локальной лаборатории с использованием стандартных реактивов. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКD-EPI. Результаты представлены в таблице 2 в виде медианы и межквартильного размаха, сравнение групп проводилось по критерию Манна-Уитни, за уровень статистической значимости принято  $p < 0,05$ .

Статистически значимые различия были получены по содержанию эритроцитов, гемоглобина, калия и натрия. Пациенты с ССА и преастении имели более низкий уровень гемоглобина и эритроцитов по сравнению с группой «крепких» пациентов. Так медиана уровня эритроцитов составили по группам  $4,21 \cdot 10^{12}/л$  и  $4,58 \cdot 10^{12}/л$  соответственно,  $p=0,004$ , а гемоглобина -  $125,00$  г/л и  $137,00$  г/л,  $p=0,001$ . При этом у четверти пациентов из I группы имела место анемия легкой степени. Несмотря на полученные статистически значимые различия по группам по содержанию калия и натрия, у всех пациентов эти

показатели находились в пределах референсных значений.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая 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 <sup>2</sup> 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
C1	0	2 (4,35)		
C2	23 (50)	25 (54,35)		
C3а	10 (22)	16 (34,78)		
C3б	11 (24)	2 (4,35)		
При поступлении				
Класс острой сердечной недостаточности по Killip, n (%):	29 (63)	37 (80,43)	5,03	0,169
Killip I	5 (11)	5 (10,87)		
Killip II	7 (15)	2 (4,35)		
Killip III	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  $\chi^2$ .

На вторые сутки госпитализации всем пациентам было проведено исследование липидного профиля. Результаты отражены в таблице 3 в виде медианы (25%- , 75%-перцентиль). По показателям липидного профиля по группам пациентов статистически значимых различий не получено.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов по группам

Параметр	I Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	II Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	p-значение
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	4,21 (3,84; 4,68)	4,58 (4,24; 4,84)	0,004
Гемоглобин, г/л	125,00 (109,75; 138,25)	137,00 (129,50; 147,00)	0,001
RDW (ширина распределения эритроцитов), %	14,25 (13,48; 15,33)	13,80 (13,38; 15,03)	0,208
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	9,55 (7,55; 12,23)	9,26 (7,57; 12,15)	0,864
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	233,50 (201,75; 273,00)	223,00 (192,00; 276,50)	0,696
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	72,00 (50,25; 83,75)	69,80 (58,00; 82,00)	0,990
Международное нормализованное отношение (МНО), Ед	1,22 (1,11; 1,47)	1,25 (1,12; 1,43)	0,834
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), сек	45,90 (35,80; 57,30)	46,70 (36,45; 69,85)	0,250
Общий белок, г/л	64,80 (61,15; 69,20)	66,90 (62,15; 69,40)	0,339
Общий билирубин, мкмоль/л	11,70 (9,10; 15,00)	12,70 (9,63; 17,10)	0,279
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), ЕД	19,05 (10,33; 30,25)	23,20 (12,45; 52,33)	0,108
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ), ЕД	38,30 (21,00; 84,90)	46,35 (20,85; 144,90)	0,241
Глюкоза, ммоль/л	6,68 (5,21; 9,02)	6,32 (5,21; 7,95)	0,587
Мочевина, ммоль/л	7,70 (5,40; 10,70)	6,35 (4,55; 8,88)	0,061
Креатинин, мкмоль/л	89,95 (72,08; 115,08)	83,70 (72,80; 105,50)	0,761
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	61,00 (42,50; 70,25)	65,00 (52,00; 78,25)	0,102
Калий, ммоль/л	4,06 (3,77; 4,55)	4,49 (4,04; 4,82)	0,008
Натрий, ммоль/л	140,50 (135,75; 144,25)	144,00 (140,00; 147,00)	0,015
Хлориды, ммоль/л	99,00 (94,75; 103,00)	98,00 (95,00; 103,00)	0,968
hs-Тропонин Т, нг/л	923,30 (348,18; 3 531,00)	1 504,50 (382,63; 3 272,75)	0,595

Таблица 3. Показатели липидного профиля пациентов по группам

Параметр	I Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	II Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	p-значение
Общий холестерин, ммоль/л	4,68 (3,63; 5,17)	4,47 (3,79; 5,28)	0,968
ТГ, ммоль/л	1,32 (0,95; 1,75)	1,30 (1,03; 1,93)	0,552
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,14 (0,96; 1,32)	1,17 (1,02; 1,45)	0,626
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,72 (1,83; 3,28)	2,57 (2,10; 3,17)	0,900
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,61 (0,45; 0,81)	0,60 (0,47; 0,88)	0,731
Коэффициент атерогенности	2,90 (2,00; 3,90)	2,75 (2,20; 3,53)	0,917

Примечания: ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

Всем пациентам проводилось лечение и дообследование в соответствии с

действующими клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи [25, 26]. Медикаментозная терапия, проводимая у пациентов, представлена в таблице 4.

Таблица 4. Медикаментозная терапия на стационарном этапе пациентов с ИМ старше 70 лет по группам

Параметр	I группа, n (%)	II группа, n (%)	$\chi^2$	p-зна- чение
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	25 (54)	26 (57)	0,001	1,000
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	21 (46)	17 (37)	0,400	0,525
Бета-адреноблокаторы	38 (83)	38 (83)	0,001	1,000
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов	31 (67)	25 (54)	1,14	0,285
Петлевые диуретики	35 (76)	15 (33)	15,82	0,001
Статины	45 (98)	46 (100)	0,001	1,000
Нитраты	46 (100)	46 (100)	-	1,000
Ацетилсалициловая кислота	46 (100)	46 (100)	-	1,000
Блокатор рецепторов GPIIb/IIIa (Клопидогрел)	46 (100)	32 (70)	12,9	0,001
Антагонист P2Y12 рецепторов (Тикагрелор)	0 (0)	14 (30)	14,24	0,001
Пероральные антикоагулянты	16 (35)	8 (17)	2,76	0,097
Антиаритмические препараты III класса (Амиодарон)	12 (26)	6 (13)	1,73	0,189

Таким образом, все пациенты получали двойную дезагрегантную терапию, при этом в группе хрупких пациентов предпочтение отдавалось применению клопидогрела. Тикагрелор назначался только пациентам без ССА и преаестении в 30% случаев. Также статистически значимые различия достигнуты по частоте использования петлевых диуретиков – в I группе частота назначения данных препаратов была выше. В остальном статистически значимых различий по медикаментозной терапии лиц старше 70 лет в исследуемых группах получено не было.

В течение первых суток госпитализации всем пациентам проводилась оценка риска развития неблагоприятных исходов во время госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме по шкале GRACE [130], а у пациентов с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме - по шкале TIMI [159]. Также выполнялась оценка риска развития кровотечений во время госпитализации у пациентов с острым

коронарным синдромом по шкале CRUSADE [47]; риска развития кровотечений у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства при использовании двойной антитромбоцитарной терапии (шкала PRECISE-DAPT) [163]; шкала оценки целесообразности продленной (более 12 мес) двойной дезагрегантной терапии (шкала DAPT) [103]. Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Распределение баллов по шкалам оценки риска неблагоприятного события, в том числе кровотечения по группам пациентов

Шкалы	I Группа (n=46) Медиана (Q1; Q3)	II Группа (n=46) Медиана (Q1; Q3)	p-значение
Шкала CRUSADE, баллы	43,00 (35,75; 54,50)	35,50 (25,75; 46,75)	0,012
Шкала GRACE, баллы	174,00 (154,75; 195,75)	153,00 (142,75; 166,25)	<0,001
Шкала PRECISE-DAPT, баллы	26,00 (19,75; 33,75)	19,00 (15,00; 24,00)	0,002
Шкала ДАПТ, баллы	2,00 (0,25; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)	0,227
Шкала ТИМІ, баллы	6,00 (4,00; 8,00)	4,00 (3,00; 5,00)	0,001

Так у пациентов из I группы с количеством баллов по опроснику «Возраст не помеха» 3 и более был выявлен статистически значимо более высокий риск госпитальных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у пациентов с подъемом сегмента ST, так и у пациентов без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Риск развития кровотечений, как в течение госпитализации, так и во время приема двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ) также оказался выше в группе пациентов с ССА и преаестении по сравнению с «крепкими» пациентами. При этом между группами не выявлено статистически значимых различий по необходимости продления ДДАТ более 12 месяцев.

### 2.3. Оценка гериатрического статуса

На 5-е сутки госпитализации после стабилизации состояния проводилась оценка гериатрического статуса пациентов по шкалам, не противопоказанным для применения у пациентов с острым инфарктом миокарда. Диагностика синдрома старческой астении проводилась по результатам анкетирования по опроснику «Возраст не помеха» [4]. Испытуемым предлагалось ответить на 7 вопросов:

1. Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?

2. Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?

3. Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?

4. Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?

5. Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?

6. Страдаете ли Вы недержанием мочи?

7. Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице (Ходьба до 100 метров или подъем на 1 лестничный пролет).

За каждый положительный ответ начислялся 1 балл. При сумме баллов 3-4 диагностировали преастению, 5 и более баллов — синдром старческой астении. Количество баллов легло в основу распределения пациентов по группам: первую группу составили лица с преастенией и астенией, «крепкие» пациенты составили вторую группу.

Коморбидность оценивалась с применением индекса Чарлсона (Index Charlson), при вычислении которого суммируются баллы за возраст (плюс 1 балл за каждые 10 лет жизни после 40) и наличие соматических заболеваний (инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, болезнь периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, хроническое заболевание легких, болезнь соединительной ткани, язвенная болезнь, поражение печени, умеренная или тяжелая болезнь почек, диабет с поражением органов, злокачественная опухоль без метастазов, умеренное или тяжелое поражение печени, метастазирующие злокачественные опухоли, СПИД (болезнь, а не только вирус). При расчете индекса Чарлсона вероятность 10-летней выживаемости в зависимости от набранных баллов составляет: 0 баллов — 99%, 1 балл — 96%, 2 балла — 90%, 3 балла — 77%, 4 балла — 53%, 5 баллов - 21% [40].

Оценка двигательной активности выполнялась по результатам теста «Встань и иди» с фиксацией времени, данные которого связаны со скоростью ходьбы, способностью удерживать равновесие, функциональной активностью. Нормативы

теста, представленные в таблице 6 зависят от возраста пациента [116].

Оценка базовой функциональной активности участников исследования проводилась с использованием индекса Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index). Пациентам предлагалось ответить на 10 вопросов с балльной оценкой (шаг оценки — 5 баллов) зависимости от посторонней помощи при ходьбе, подъеме по лестнице, приеме пищи, посещению туалета, а также личной гигиены. При наборе от 0 до 20 баллов определялась полная зависимость от постороннего ухода, от 20 до 60 баллов - выраженная зависимость, от 60 до 90 баллов - умеренная зависимость, 90-95 баллов - легкая зависимость, 100 баллов - нет зависимости [111].

Таблица 6. Нормативы выполнения теста «Встань и иди» у здоровых людей в разных возрастных группах

<b>Возрастная группа, лет</b>	<b>Время, секунды (95% доверительный интервал)</b>
60 – 69	8,1 (7,10 - 9,0)
70 – 79	9,2 (8,2 - 10,2)
80 – 99	11,3 (10 - 12,7)

Нутритивный статус пациентов оценивался по краткой шкале оценки питания (Mini Nutritional assessment, MNA), включающей скрининговую и дополнительную части. Всем пациентам проводился полный опрос по данной шкале. Интерпретация полученных результатов: при наборе >23,5 баллов – нормальный статус питания; 17-23,5 баллов – риск недостаточности питания; <17 баллов – недостаточность питания [117].

Моральный статус пациентов определялся по шкале Philadelphia Geriatric Morale Scale. Пациентам было предложено оценить 17 ситуаций, характерных для пациентов с депрессией, в соответствии со своим состоянием и выставить балльную оценку от 0 до 5 баллов (чем выше балл, тем хуже состояние). Интерпретация теста: при наборе выше 68 баллов диагностировалось плохое состояние (наличие депрессии), 51-67 баллов - удовлетворительное состояние

(депрессии нет, но есть риск развития), менее 50 баллов - хорошее моральное состояние [60].

Психический статус пациентов оценивался по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Пациентам было предложено ответить на следующие вопросы: ориентировка во времени, ориентировка в месте, немедленное воспроизведение трех слов, концентрация внимания и счет, отсроченное воспроизведение трех слов, речь и выполнение действий. Интерпретация результата: 28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24 – 27 баллов – преддементные когнитивные нарушения, 20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 0 – 10 баллов – тяжелая деменция [82].

#### **2.4. Оценка данных электрокардиографии по группам**

При поступлении всем пациентам проводилась оценка данных электрокардиографии, зарегистрированной в 12 стандартных отведениях. 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 преастиии. Фибрилляция желудочков была зафиксирована только у 2 пациентов из I группы. Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) была зарегистрирована у 12 пациентов, из которых у 7 пациентов — впервые выявленная БЛНПГ, при этом статистически значимых различий по группам по данному показателю получено не было. Распределение сердечного ритма и нарушений внутрижелудочковой проводимости по группам представлена в таблице 7.

При оценке динамики сегмента ST и зубцов T, отражающих острую ишемию на ЭКГ было выявлено, что подъем сегмента ST статистически значимо чаще выявлялся у пациентов из второй группы. Распределение динамики сегмента ST и зубцов T по группам пациентов представлено в таблице 8.

При топической диагностике инфаркта миокарда по данным электрокардиографии статистически значимых различий между группами не получено. Топическая диагностика инфаркта миокарда по данным ЭКГ представлена в таблице 9.

Таблица 7. Распределение сердечного ритма и нарушений внутрижелудочковой проводимости по группам

Данные ЭКГ	I группа, n (%)	II группа, n (%)	$\chi^2$	p-значение	p-значение ТМФ
Синусовый ритм	28 (61)	41 (89)	8,35	0,004	0,003
Фибрилляция / трепетание предсердий	18 (39)	5 (11)	8,35	0,004	0,003
Фибрилляция желудочков	2 (4)	0	0,51	0,475	0,495
БЛНПГ:					
- впервые выявленная	4 (9)	3 (7)	2,14	0,343	—
- ранее существовавшая	4 (9)	1 (2)			
БПНПГ, ранее существовавшая	4 (9)	0	2,35	0,125	0,117

Использованные в таблице 7 сокращения: БЛНПГ — Блокада левой ножки пучка Гиса; БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса.

Таблица 8. Распределение динамики сегмента ST и зубцов T по группам пациентов

Данные ЭКГ	I группа, n (%)	II группа, n (%)	$\chi^2$	p-значение
Подъем ST	9 (20)	20 (43)	5,04	0,025
Депрессия ST	22 (48)	15 (33)	1,63	0,202
Отрицательные зубцы T	7 (15)	7 (15)	0,001	1,000
Патологический зубец Q	12 (26)	20 (43)	2,348	0,125

Таблица 9. Топическая диагностика инфаркта миокарда по данным ЭКГ

Данные ЭКГ	I группа, n (%)	II группа, n (%)	$\chi^2$	p-значение
Передняя стенка левого желудочка	12 (26)	11 (24)	2,47	0,780
Нижняя стенка левого желудочка	8 (17)	12 (26)		
Боковая стенка левого желудочка	12 (26)	9 (20)		
Нижне-боковая стенка левого желудочка	1 (2)	3 (7)		
Передний-распространенный инфаркт миокарда	9 (20)	8 (17)		
ИМ неопределенной локализации	4 (9)	3 (7)		
Итого	46 (100)	46 (100)	—	—

## 2.5. Оценка данных эхокардиографии по группам

По данным трансторакальной эхокардиографии у всех пациентов оценивалось структурно-функциональное состояние миокарда.

ЭхоКГ проводилась по стандартной методике специалистами отделения функциональной диагностики Клиник СамГМУ (заведующая отделением – доцент О.В.Терёшина) на аппаратах Philips Affiniti 50 (Нидерланды). Количественная оценка выполнялась из стандартных позиций согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [141]. Определялись следующие показатели: конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО, соответственно), а также конечно-диастолический объем, стандартизированный к площади поверхности тела, объем левого предсердия, стандартизированный к площади поверхности тела (индекс объема левого предсердия (ИЛП)), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СД ЛА), состояние клапанного аппарата (недостаточность и/или стеноз), а также диаметр нижней полой вены. Геометрия ЛЖ оценивалась с использованием относительной толщины стенки левого желудочка, рассчитанной как удвоенная толщина задней стенки ЛЖ, деленная на конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ ( $3С \times 2/КДР$ ), и с использованием индекса массы ЛЖ (ИММЛЖ), нормализованного к площади поверхности тела. Для описания геометрии ЛЖ выделяют 4 типа: нормальная (нормальный ИММЛЖ, ОТСЛЖ  $<0,42$ ), концентрическое ремоделирование (нормальный ИММЛЖ, ОТСЛЖ  $>0,42$ ), концентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ, ОТСЛЖ  $>0,42$ ), эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ, ОТСЛЖ  $<0,42$ ) [109].

Диастолическая дисфункция определялась как среднее отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца ( $E/e'$ ), с учетом скорости трикуспидальной регургитации и индекса объема левого предсердия [96]. Фракция выброса левого желудочка определялась по методу Симпсона. Также

оценивалась локальная сократимость стенок левого желудочка, наличие зон гипокинезии, акинезии и дискинезии ЛЖ, с последующим определением индекса нарушения локальной сократимости.

## 2.6. Оценка данных коронарной ангиографии

В течение первых 24 часов с момента госпитализации все пациенты были направлены в рентгеноперационную для проведения коронарной ангиографии с возможным чрескожным коронарным вмешательством (Ангиограф General Electric Innova 3100IQ). При этом статистически значимых различий между группами пациентов по количеству пораженных сосудов не было выявлено (таблица 10). Но частота выполнения ЧКВ была статистически значимо выше в группе лиц без синдрома старческой астении 72% против 38% в группе с ССА ( $p=0,003$ ).

Таблица 10. Данные коронарной ангиографии и ЧКВ пациентов по группам

Показатель	I группа, n=46	II группа, n=46	$\chi^2$	р-значение
<b>Количество пораженных сосудов</b>				
0 сосудов	4 (9)	0	5,81	0,121
1 сосуд	4 (9)	4 (9)		
2 сосуда	3 (7)	4 (9)		
3 сосуда	35 (76)	38 (83)		
<b>ЧКВ (имплантация стента)</b>	<b>16 (38)</b>	<b>33 (72)</b>	<b>8,75</b>	<b>0,003</b>
Стент BMS	12 (75)	19 (52)	0,76	0,384
Стент DES	4 (9)	14 (48)		
<b>Осложнение ЧКВ</b>				
Нет	15 (94)	31 (94)	3,03	0,387
Ранний тромбоз стента	1 (6)	0		
Диссекция интимы	0	1 (3)		
Дистальная эмболизация	0	1 (3)		
<b>Причина отказа от ЧКВ</b>				
Диффузное трехсосудистое поражение	11 (42)	3 (23)	3,74	0,291
Техническая невозможность	11 (42)	7 (54)		
Пациент направлен на АКШ	2 (8)	3 (23)		
Отказ пациента	2 (8)	0		

Примечания: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

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. Зарегистрирован 1 случай тромбоза стента в I группе, 1 случай дистальной эмболизации и 1 случай диссекции интимы сосуда во II группе пациентов. Необходимо отметить, что в группе пациентов с ССА при имплантации стента отдавалось предпочтение голометаллическим стентам (75% имплантированных стентов — голометаллические), во второй же группе соотношение голометаллических стентов и стентов, покрытых имунносупрессантом, составило около 1:1 (52% и 48% пациентов соответственно). При этом статистически значимых различий между группами не найдено.

## **2.7. Оценка уровней биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза**

Определение концентраций изучаемых биомаркеров выполнялось сотрудниками иммунологической лаборатории института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета (директор института – доцент, д.м.н. Л.В.Лимарева). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) были измерены уровни NT-proBNP, sST2, далее – ST2, VEGF и FGF21.

NT-proBNP – представитель семейства натрийуретических пептидов – определялся как достоверный показатель миокардиального стресса с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» А-9102 ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2) рассматривался в качестве маркера фиброза и гемодинамической перегрузки миокарда и определялся с применением набора для определения Рецептора интерлейкина 1, подобного протеину 1 (IL1RL1) методом ИФА «SEN820Hu»,

производство Cloud-Clone Corp. (США). Диапазон измерений 62.5 - 4000 пг/мл. Минимальная определяемая концентрация 22.3 пг/мл.

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) определялся как биомаркер фиброза, активации фибробластов и неблагоприятного ремоделирования миокарда, применялся набор для определения методом ИФА в сыворотке крови «SEC918Hu», производство Cloud-Clone Corp. (США). Диапазон концентрации 7.8 - 500 пг/мл при минимально определяемой концентрации биомаркера 2.7 пг/мл.

В качестве биомаркера ангиогенеза оценивался фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации в сыворотке крови «VEGF-ИФА-БЕСТ» А-8784, ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Минимально определяемая концентрация VEGF не превышает 10 мЕд/мл (1 мЕд/мл VEGF = 1 пг/мл VEGF), диапазон измерений 1-2000 пг/мл VEGF.

Забор крови для ИФА осуществлялся средним медицинским персоналом в асептических условиях из локтевой вены в вакуумные пробирки строго натощак на 5-е сутки инфаркта миокарда. Правила холодной цепи строго соблюдались при хранении и транспортировке полученных образцов крови. Определение концентраций биомаркеров проводилось с использованием анализатора иммунологического Multiskan (Китай), центрифуги охлаждаемой настольной Labofuge (Германия), промывателя планшетов Аквамарин (Россия) и выполнялось в строгом соответствии с методиками, изложенными в приведенных наборах для ИФА.

## **2.8. Методы статистической обработки**

При статистической обработке данных применялись пакеты программ MedCalc и SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для одной выборки. Учитывая, что распределение в группах было отлично от нормального, применялись статистические непараметрические методы. 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  $\chi^2$ -критерию Пирсона (для бинарных признаков с поправкой Йетса),  $\chi^2$  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 между количественными переменными проводился с применением коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. Сила корреляции определялась по величине данных коэффициентов:  $< \pm 0,29$  – слабая корреляция,  $\pm 0,30-0,69$  – умеренная,  $\geq \pm 0,7$  – сильная.

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) и статистической значимости ее отличия от бесполезного классификатора (от диагонали). 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. Для этого применялся метод пошагового исключения тех предикторов, влияние которых оказывалось недостаточным согласно установленному критерию (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  $\exp(B)$ . Последние показатели трактуются как отношения шансов развития неблагоприятного исхода при увеличении предиктора на единицу.

Для всех статистических методов результаты считали статистически значимыми при двухстороннем значении  $p < 0,05$ .

Таким образом, в основу методологии исследования были положены руководящие принципы доказательной медицины: непосредственное проспективное наблюдение с фиксацией материала, статистический анализ полученных данных и логическое обобщение результатов [20].

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Анализ структурно-функционального состояния миокарда пациентов по группам

Всем пациентам проведена оценка структурно-функционального состояния миокарда по результатам трансторакальной эхокардиографии в течение 24 часов с момента поступления в стационар. Данные эхокардиографии по группам пациентов были приведены в таблице 11.

Таблица 11. Данные эхокардиографии у пациентов в зависимости от наличия ССА и преастиении

Параметр	I Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	II Группа (n=46) Me (Q1; Q3)	p-значение
Фракция выброса по Симпсону, %	45,50 (38,00; 54,25)	52,00 (48,00; 56,25)	0,021
КСО ЛЖ, мл	50,50 (39,75; 75,25)	55,00 (45,00; 73,25)	0,529
КДО ЛЖ, мл	105,50 (81,25; 126,25)	119,50 (99,25; 139,50)	0,028
КДО/м <sup>2</sup> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	61,00 (47,50; 70,50)	61,00 (53,00; 73,00)	0,385
ОТСЛЖ, доли от целого	0,44 (0,37; 0,51)	0,43 (0,39; 0,47)	0,264
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,50 (34,00; 47,00)	35,00 (27,75; 41,25)	0,013
ИНЛС	1,60 (1,38; 1,93)	1,40 (1,20; 1,60)	0,036
Днпв, мм	19,00 (18,00; 20,25)	19,00 (18,00; 20,25)	0,625
Рсист ЛА, мм рт.ст.	38,40 (33,93; 47,85)	34,20 (28,75; 41,50)	0,023
Е/а,	0,70 (0,60; 0,78)	0,70 (0,60; 0,90)	0,734
Е/е'	7,35 (6,00; 12,00)	9,00 (6,50; 11,00)	0,864
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109,00 (85,00; 137,25)	106,50 (91,25; 121,00)	0,663
<b>Недостаточность митрального клапана</b>			
<b>Степень</b>	<b>I группа, n (%)</b>	<b>II группа, n (%)</b>	<b>0,032</b>
Нет	3 (7)	11 (24)	
1 степень	31 (67)	31 (67)	
2 степень	11 (24)	4 (9)	
3 степень	1 (2)	0 (0)	

Список сокращений к таблице 11: КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; КДО/м<sup>2</sup> ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, стандартизированный к площади поверхности тела; ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ДНПВ — диаметр нижней полой вены; Рсист ЛА — систолическое давление в легочной артерии; Е/А — отношение раннего пика к позднему пику скорости трансмитрального кровотока; Е/е' — отношение позднего пика скорости

трансмурального кровотока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

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/м<sup>2</sup> и 35,0 мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,013$ ). По уровню легочной гипертензии также были получены статистически значимые различия. Более выраженным застой по малому кругу кровообращения 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 ( $p=0,032$ ). Таким образом, пациенты с наличием 3 и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» имели более выраженное ремоделирование миокарда, более высокие объемные и более низкие функциональные показатели по эхокардиографии.

### 3.2. Анализ гериатрического статуса пациентов по группам, взаимосвязи количества баллов по гериатрическим шкалам с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами

На 5 сутки госпитализации всем пациентам проводился скрининг синдрома старческой астении по опроснику «Возраст не помеха», а также оценка гериатрического статуса по шкалам и коморбидности по индексу Чарлсона. По результатам опроса по опроснику «Возраст не помеха» доля «крепких» пациентов составила 50% (n=46), пациентов, которым была диагностирована преаестения - 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 12.

Таблица 12. 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

В группе пациентов с ССА и преаестенией по сравнению с группой «крепких» пациентов наблюдалось статистически значимое различие в количестве 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.

При оценке корреляции количества баллов по гериатрическим шкалам с клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами были получены следующие статистически значимые взаимосвязи. Коэффициент Спирмена ( $r$ ) и уровень значимости указаны в скобках. Так количество баллов, полученных по результатам анкетирования по опроснику «Возраст не помеха» коррелировало с возрастом ( $r=0,602$ ;  $p<0,001$ ), количеством дней дожития ( $r=-0,426$ ;  $p<0,001$ ), индексом коморбидности Чарлсона ( $r=0,473$ ;  $p<0,001$ ), количеством баллов по шкале GRACE ( $r=0,390$ ;  $p<0,001$ ); CRUSADE ( $r=0,339$ ;  $p<0,001$ ); PRECISE-DAPT ( $r=0,343$ ;  $p=0,008$ ); TIMI при ОКСсСТ ( $r=0,468$ ;  $p<0,001$ ); уровнем гемоглобина ( $r=-0,338$ ;  $p=0,001$ ); скоростью клубочковой фильтрации по СКД-EPI ( $r=-0,212$ ;  $p=0,042$ ); фракцией выброса левого желудочка по Симпсону ( $r=-0,249$ ;  $p=0,017$ ); конечно-диастолическим объемом левого желудочка ( $r=-0,259$ ;  $p=0,013$ ); индексом объема левого предсердия ( $r=0,207$ ;  $p=0,048$ ); индексом нарушения локальной сократимости ( $r=0,243$ ;  $p=0,019$ ); уровнем легочной гипертензии ( $r=0,229$ ;  $p=0,028$ ). Количество баллов по опроснику «Возраст не помеха» статистически значимо коррелировало с количеством баллов по гериатрическим шкалам. Были выявлены взаимосвязи с количеством времени, затраченным на выполнение теста двигательной активности «Встань и иди» с фиксацией времени ( $r=0,754$ ;  $p<0,001$ ), количеством баллов по шкалам Mini Nutritional assessment ( $r=-0,406$ ;  $p<0,001$ ), Philadelphia Geriatric Morale Scale ( $r=0,279$ ;  $p=0,007$ ), Mini-Mental State Examination ( $r=-0,283$ ;

$p=0,006$ ), Barthel Activities of Daily Living Index ( $r=-0,626$ ;  $p<0,001$ ).

Величина индекса коморбидности Чарлсона коррелировала с возрастом ( $r=0,529$ ;  $p<0,001$ ), количеством дней дожития ( $r=-0,533$ ;  $p<0,001$ ), количеством баллов по шкале GRACE ( $r=0,437$ ;  $p<0,001$ ), CRUSADE ( $r=0,628$ ;  $p<0,001$ ); PRECISE-DAPT ( $r=0,552$ ;  $p=0,001$ ), TIMI при ОКСсСТ ( $r=0,501$ ;  $p<0,001$ ); уровнем гемоглобина ( $r=-0,489$ ;  $p<0,001$ ), уровнем общего белка ( $r=-0,279$ ;  $p=0,009$ ); глюкозы ( $r=0,363$ ;  $p<0,001$ ), скоростью клубочковой фильтрации по СКД-EPI ( $r=-0,494$ ;  $p<0,001$ ), фракцией выброса левого желудочка по Симпсону ( $r=-0,49$ ;  $p<0,001$ ), индексом объема левого предсердия ( $r=0,364$ ;  $p<0,001$ ), индексом нарушения локальной сократимости ( $r=0,404$ ;  $p<0,001$ ), уровнем легочной гипертензии ( $r=0,460$ ;  $p=0,001$ ), степенью диастолической дисфункции E/e' ( $r=0,383$ ;  $p=0,008$ ). При оценке взаимосвязей с количеством баллов по гериатрическим шкалам были выявлены корреляции с количеством времени, затраченным на выполнение теста двигательной активности «Встань и иди» ( $r=0,506$ ;  $p<0,001$ ), с количеством баллов по шкалам Mini Nutritional assessment ( $r=-0,345$ ;  $p<0,001$ ), Barthel Activities of Daily Living Index ( $r=-0,420$ ;  $p<0,001$ ).

Время, затраченное на выполнение теста двигательной активности «Встань и иди», коррелировало с возрастом пациентов ( $r=0,654$ ;  $p<0,001$ ), количеством дней дожития ( $r=-0,337$ ;  $p=0,001$ ), количеством баллов по шкале GRACE ( $r=0,357$ ;  $p<0,001$ ), CRUSADE ( $r=0,326$ ;  $p=0,002$ ), PRECISE-DAPT ( $r=0,409$ ;  $p=0,001$ ), TIMI при ОКСсСТ ( $r=0,400$ ;  $p=0,002$ ), уровнем гемоглобина ( $r=-0,353$ ;  $p=0,001$ ). При оценке взаимосвязей с количеством баллов по гериатрическим шкалам были выявлены корреляции с количеством баллов по шкалам Mini Nutritional assessment ( $r=-0,462$ ;  $p<0,001$ ), Barthel Activities of Daily Living Index ( $r=-0,631$ ;  $p<0,001$ ), Mini-Mental State Examination ( $r=-0,367$ ;  $p<0,001$ ).

Сумма баллов по шкале оценки питания Mini Nutritional assessment статистически значимо коррелировала с возрастом пациентов ( $r=0,370$ ;  $p<0,001$ ). При оценке взаимосвязей с количеством баллов по гериатрическим шкалам выявлена статистически значимая корреляция с количеством баллов по шкале Barthel Activities of Daily Living Index ( $r=0,480$ ;  $p<0,001$ ).

Сумма баллов по шкале оценки психического статуса пациентов Mini-Mental State Examination статистически значимо коррелировала с возрастом пациентов ( $r=0,317$ ;  $p=0,002$ ) и количеством баллов по шкале Barthel Activities of Daily Living Index ( $r=0,310$ ;  $p=0,003$ ).

Количество баллов по Филадельфийской шкале оценки функционального статуса статистически значимо коррелировало с возрастом ( $r=-0,566$ ;  $p<0,001$ ), суммой баллов по шкале GRACE ( $r=0,294$ ;  $p=0,004$ ), CRUSADE ( $r=-0,283$ ;  $p=0,006$ ), PRECISE-DAPT ( $r=0,552$ ;  $p=0,001$ ), TIMI при ОКСсСТ ( $r=-0,453$ ;  $p<0,001$ ), PRECISE-DAPT ( $r=-0,355$ ;  $p=0,006$ ).

Корреляционные взаимосвязи количества баллов по гериатрическим шкалам, а также индекса коморбидности Чарлсона представлены в таблице 13.

Таблица 13. Корреляционные взаимосвязи между количеством баллов по гериатрическим шкалам и индексом коморбидности Чарлсона в общей когорте пациентов

		Опросник «Возраст не помеха»	Индекс Чарлсона	Тест «Встань и иди»	Mini Nutritional assessment	Philadelphia Geriatric Morale Scale	Mini-Mental State Exami- nation	Barthel Activities of Daily Living Index
Опросник «Возраст не помеха»	r	1,000	0,473	0,754	-0,406	0,279	-0,283	-0,626
	p		<0,001	<0,001	<0,001	0,007	0,006	<0,001
Индекс Чарлсона	r	0,473	1,000	0,506	-0,345	0,179	-0,220	-0,420
	p	<0,001		<0,001	0,001	0,088	0,035	<0,001
Тест «Встань и иди»	r	0,754	0,506	1,000	-0,462	0,287	-0,367	-0,631
	p	<0,001	<0,001		<0,001	0,006	<0,001	<0,001
Mini Nutritional assessment	r	-0,406	-0,345	-0,462	1,000	-0,150	0,216	0,480
	p	<0,001	0,001	<0,001		0,152	0,039	<0,001
Philadelphia Geriatric Morale Scale	r	0,279	0,179	0,287	-0,150	1,000	-0,322	-0,240
	p	0,007	0,088	0,006	0,152		0,002	0,021
Mini-Mental State Examination	r	-0,283	-0,220	-0,367	0,216	-0,322	1,000	0,310
	p	0,006	0,035	<0,001	0,039	0,002		0,003
Barthel Activities of Daily Living Index	r	-0,626	-0,420	-0,631	0,480	-0,240	0,310	1,000
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,021	0,003	

Примечание: r – Коэффициент корреляции Спирмена, p – p-значение

Таким образом, количество баллов по опроснику «Возраст не помеха» статистически значимо коррелирует с количеством баллов по используемым гериатрическим шкалам. Наиболее сильная взаимосвязь выявлена с индексом функциональной активности Бартел, тестом двигательной активности с

фиксацией времени «Встань и иди» и индексом Чарлсона.

### **3.3. Анализ биомаркерного профиля по группам пациентов, корреляционные взаимосвязи содержания биомаркеров с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а количеством баллов по гериатрическим шкалам**

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 14.

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

Таблица 14. 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

Медиана (межквартильный размах) концентрации NT-proBNP в I и II группах 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, при  $p < 0,001$ , соответственно. Статистически значимых различий по уровням FGF21 и VEGF между группами пациентов не установлено.

При анализе корреляционных взаимосвязей исследуемых биомаркеров в общей когорте пациентов были выявлены следующие статистически значимые взаимосвязи. Коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) и уровень значимости ( $p$ ) указаны в скобках. Так уровень NT-proBNP статистически значимо коррелировал со следующими клинико-лабораторными параметрами: возрастом пациентов ( $r=0,535$ ;  $p < 0,001$ ), количеством дней дожития ( $r=-0,529$ ;  $p < 0,001$ ), суммой баллов

по шкале GRACE ( $r=0,413$ ;  $p<0,001$ ), CRUSADE ( $r=0,412$ ;  $p<0,001$ ), PRECISE-DAPT ( $r=0,351$ ;  $p=0,009$ ), TIMI при ОКСспСТ ( $r=0,521$ ;  $p<0,001$ ), уровнем гемоглобина ( $r=-0,381$ ;  $p<0,001$ ), скоростью клубочковой фильтрации по СКД-EPI ( $r=-0,324$ ;  $p=0,002$ ). Между концентрацией NT-proBNP и показателями эхокардиографии были получены следующие статистически значимые взаимосвязи: с фракцией выброса левого желудочка по Симпсону ( $r=-0,469$ ;  $p<0,001$ ), индексом объема левого предсердия ( $r=0,449$ ;  $p<0,001$ ), индексом нарушения локальной сократимости левого желудочка ( $r=0,400$ ;  $p<0,001$ ), величиной систолического давления в легочной артерии ( $r=0,455$ ;  $p=0,001$ ), степенью диастолической дисфункции E/e' ( $r=0,373$ ;  $p=0,013$ ). Концентрация ST2 статистически значимо коррелировала со следующими клинико-лабораторными и инструментальными параметрами: возрастом пациентов ( $r=0,336$ ;  $p=0,001$ ); количеством дней дожития ( $r=-0,357$ ;  $p=0,001$ ), количеством баллов по шкале PRECISE-DAPT ( $r=0,389$ ;  $p=0,003$ ), скоростью клубочковой фильтрации по СКД-EPI ( $r=-0,311$ ;  $p=0,003$ ), фракцией выброса левого желудочка по Симпсону ( $r=-0,262$ ;  $p=0,014$ ).

Корреляционные взаимосвязи изучаемых биомаркеров с количеством баллов по гериатрическим шкалам представлено в таблице 15.

Таблица 15. Корреляционные взаимосвязи концентрации в сыворотке крови NT-proBNP, ST2, FGF21, VEGF с количеством баллов по гериатрическим шкалам

		Опросник «Возраст не помеха»	Индекс Чарлсона	Тест «Встань и иди»	Mini Nutritional assessment	Philadelphia Geriatric Morale Scale	Mini-Mental State Examination	Barthel Activities of Daily Living Index
NT-proBNP	r	0,547	0,432	0,455	-0,324	0,199	-0,277	-0,364
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,063	0,009	<0,001
ST2	r	0,463	0,239	0,385	-0,231	0,047	-0,118	-0,328
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,031	0,661	0,272	0,002
FGF21	r	0,261	0,209	0,270	-0,256	0,185	-0,292	-0,282
	p	0,014	0,051	0,011	0,016	0,084	0,006	0,008
VEGF	r	0,140	0,047	0,095	-0,090	-0,095	-0,006	0,020
	p	0,193	0,662	0,379	0,406	0,380	0,957	0,857

Примечание: r – Коэффициент корреляции Спирмена, p – p-значение

Содержание NT-proBNP статистически значимо коррелировало с выраженностью всех гериатрических синдромов, а уровень ST2 с количеством баллов по опроснику «Возраст не помеха», а также результатами оценки

двигательной (Тест «Встань и иди» с фиксацией времени) и функциональной активности (Barthel Activities of Daily Living Index).

Между исследуемыми биомаркерами были получены следующие статистически значимые взаимосвязи. Так уровень NT-proBNP коррелировал с концентрациями ST2 ( $r=0,463$ ;  $p<0,001$ ) и FGF21 ( $r=0,340$ ;  $p=0,001$ ).

### **3.4. Анализ исходов спустя 12 месяцев**

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.

Также в структуре исходов оценивали частоту повторных госпитализаций с диагнозом нестабильной стенокардии или декомпенсации хронической сердечной недостаточности, плановые реваскуляризации и кровотечения. Повторные госпитализации с диагнозом нестабильной стенокардии или декомпенсации хронической сердечной недостаточности в течение 12 месяцев зарегистрированы у 4 пациентов (4,38%). Плановая реваскуляризация в течение периода наблюдения выполнена 8 пациентам (8,70%), из них 4 человека перенесли аортокоронарное шунтирование и 4 человека плановое ЧКВ (стентирование коронарной артерии). При опросе 13 пациентов отмечали кровотечение на фоне двойной дезагрегантной терапии. Оценка тяжести кровотечений проводилась по шкале BARC. При этом у 11 пациентов произошло малое кровотечение (1-2 тип по BARC), у 2 – крупное (3а тип по BARC) [50]. Структура исходов по группам в зависимости от наличия синдрома старческой астении представлена в таблице 16.

Таким образом, комбинированная конечная точка статистически значимо чаще регистрировалась в группе «хрупких» и «прехрупких» пациентов. Также

статистически значимые различия получены по частоте плановой реваскуляризации миокарда – пациенты из I группы реже направлялись на плановое ЧКВ или АКШ. По частоте возникновения кровотечений, повторным госпитализациям с диагнозом нестабильной стенокардии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности статистически значимые различия не выявлены.

Таблица 16. Распределение исходов по группам пациентов в зависимости от наличия ССА и преастиении

Исход	I Группа (n=46) n (%)	II Группа (n=46) n (%)	p- значение
<b>Неблагоприятный исход (достижение конечной точки)</b>			<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	17 (39,96)	2 (4,35)	
Несердечно-сосудистая смерть	3 (6,52)	1 (2,17)	
Повторный инфаркт миокарда	2 (4,35)	1 (2,17)	1,000
Повторная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН	2 (4,35)	2 (4,35)	
Плановая реваскуляризация:	1 (2,17)	7 (15,28)	0,050
- АКШ	0	4 (8,70)	
- ЧКВ	1 (2,17)	3 (6,52)	
Кровотечение:	9 (19,57)	4 (8,70)	0,787
- 1-2 тип по BARC	8 (17,39)	3 (6,52)	
- 3a тип по BARC	1 (2,17)	1 (2,17)	

Сокращения в таблице 16: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

### **3.5. Анализ различий клинических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в зависимости от исхода**

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-ЕРІ, более высокий риск развития кровотечений и неблагоприятных событий в течение госпитализации. Однако, по длительности госпитализации и концентрации вч-тропонина Т пациенты не различались по группам. Клинические и лабораторные параметры по группам пациентов в зависимости от исхода представлены в таблице 17. 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.

Таблица 17. Клинические и лабораторные показатели пациентов по группам в зависимости от исхода

Параметр	Группа А (Без неблагоприятного исхода) n=66, Ме (Q1; Q3)	Группа В (Неблагоприятный исход) n=26, Ме (Q1; Q3)	р-значение
Возраст, лет	74,00 (71,00; 80,00)	82,50 (76,50; 85,25)	<0,001
Длительность госпитализации, дни	10,00 (8,00; 11,25)	10,00 (8,50; 12,50)	0,353
Шкала CRUSADE, баллы	37,50 (26,75; 46,25)	49,00 (38,75; 56,50)	0,001
Шкала GRACE, баллы	154,50 (143,75; 175,00)	179,00 (166,00; 201,00)	<0,001
Шкала ТІМІ при ОКС, баллы	4,00 (3,00; 5,00)	6,00 (5,50; 8,50)	<0,001
Гемоглобин, г/л	135,50 (125,75; 144,25)	121,50 (108,75; 134,50)	0,011
Мочевина, ммоль/л	6,30 (4,80; 7,90)	9,35 (7,00; 13,50)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	83,00 (71,00; 100,80)	107,80 (74,20; 129,35)	0,023
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	66,36 (52,00; 79,25)	52,00 (39,75; 63,75)	0,001
Вч-Тропонин Т, пг/мл	1536,50 (349,28; 3367,00)	817,95 (461,95; 3289,00)	0,618
<b>Данные анамнеза</b>	<b>Группа А (n=66) n (%)</b>	<b>Группа В (n=26) n (%)</b>	<b>р-значение</b>
Перенесенный ИМ	19 (29)	16 (62)	0,007
ХСН ПА-ПБ ст	52 (79)	26 (100)	0,026
Сахарный диабет, 2 тип	14 (21)	12 (46)	0,017

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. Инструментальные показатели по группам пациентов в зависимости от исхода представлены в таблице 18.

Таблица 18. Различия в группах пациентов в зависимости от исхода по данным инструментальных методов исследования

Показатели Эхокардиографии	Группа А (Без неблагоприятного исхода) n=66, Me (Q1; Q3)	Группа В (Неблагоприятный исход) n=26, Me (Q1; Q3)	р-значение
Фракция выброса по Симпсону, %	53,00 (47,75; 57,00)	41,00 (35,00; 47,25)	<0,001
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,40 (1,18; 1,60)	1,75 (1,50; 2,23)	<0,001
Диаметр нижней полой вены, мм	19,00 (18,00; 20,00)	20,00 (18,75; 21,25)	0,040
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	34,50 (31,40; 41,00)	41,00 (36,05; 59,95)	0,002
<b>Регургитация на митральном клапане</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	–
0	13 (20)	1 (4)	0,004
1 степени	47 (71)	15 (58)	
2 степени	6 (9)	9 (35)	
3 степени	0	1 (4)	
<b>Данные электрокардиографии</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	–
БЛНПГ на ЭКГ при поступлении	4 (6)	8 (31)	0,006
- была ранее	2 (3)	5 (19)	
- впервые возникшая	2 (3)	3 (12)	
ИМ с з.К в текущую госпитализацию	24 (36)	8 (31)	0,792
<b>Данные коронарной ангиографии</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	–
ЧКВ в первые 24 часа с момента поступления	42 (65)	7 (30)	0,005

По данным оценки 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 ( $p < 0,001$ ). Данные оценки гериатрического статуса по группам пациентов в зависимости от исхода представлены в таблице 19.

Статистически значимые различия выявлены между группами по времени,

затраченному на выполнение теста «Встань и иди», количеству баллов по шкалам оценки нутритивного статуса, функциональной активности и ментального состояния, а также опроснику «Возраст не помеха». По шкале оценки морального статуса статистически значимых различий не получено.

Таблица 19. Оценка гериатрического статуса по группам пациентов в зависимости от исхода

Данные оценки гериатрического статуса	Группа А (Без неблагоприятного исхода) n=66, Me (Q1; Q3)	Группа В (Неблагоприятный исход) n=26, Me (Q1; Q3)	р-значение
Тест двигательной активности "Встань и иди", сек	11,00 (9,00; 15,00)	14,50 (12,00; 18,00)	0,001
Mini Nutritional assessment, баллы	21,00 (19,00; 22,00)	18,68 (17,63; 20,50)	0,006
Philadelphia Geriatric Morale Scale, баллы	48,50 (37,75; 57,50)	52,00 (42,75; 59,25)	0,376
Mini-Mental State Examination, баллы	22,00 (20,00; 23,25)	19,00 (16,75; 24,00)	0,010
Barthel Activities of Daily Living Index, баллы	95,00 (85,00; 95,00)	82,50 (68,75; 95,00)	0,001
Опросник "Возраст не помеха", баллы	2,00 (0,00; 4,00)	4,00 (3,00; 5,00)	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	5,00 (4,75; 6,00)	7,00 (6,00; 8,00)	<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-proBNP 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. Концентрации биомаркеров в сыворотке крови по группам пациентов в зависимости от клинического исхода отражены в таблице 20.

Таким образом, пациенты с неблагоприятным исходом были старше, имели более высокий уровень коморбидности и более тяжелый гериатрический статус. Для этой группы пациентов характерна более низкая фракция выброса левого желудочка, более высокие показатели уровня легочной гипертензии, индекса

нарушения локальной сократимости, степени митральной регургитации, а также концентрации биомаркеров миокардиального стресса и фиброза, чем в группе пациентов, не достигших конечной точки. В группе В с неблагоприятным исходом ЧКВ выполнялось статистически значимо реже.

Таблица 20. Концентрации биомаркеров в сыворотке крови по группам пациентов в зависимости от клинического исхода

Биомаркер	Группа А (Без неблагоприятного исхода) n=66, Me (Q1; Q3)	Группа В (Неблагоприятный исход) n=26, Me (Q1; Q3)	p-значение
NT-proBNP, пг/мл	550,49 (116,13; 1158,24)	1634,04 (871,32; 2152,34)	<0,001
ST2, нг/мл	7,28 (4,94; 10,90)	12,41 (9,13; 14,60)	<0,001
FGF21, пг/мл	36,32 (18,74; 54,29)	46,80 (27,39; 99,30)	0,113
VEGF, пг/мл	218,72 (139,15; 338,66)	256,97 (138,87; 342,33)	0,392

### 3.6. Изучение предикторов неблагоприятного клинического исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда

Изучение предикторов достижения конечной точки у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда проводилось на основании однофакторного регрессионного анализа методом принудительного включения в уравнение с расчетом отношения шансов развития неблагоприятного клинического исхода. Учитывались как количественные, так и качественные признаки. По категориальным переменным отношение шансов (ОШ) рассчитывалось при наличии показателя против его отсутствия, для качественных переменных при увеличении показателя на 1 единицу. Статистически значимые переменные указаны в таблице 21.

Среди данных анамнеза статистически значимыми предикторами неблагоприятного события у пациентов старше 70 лет с ИМ явились возраст, перенесенный инфаркт миокарда в прошлом, фибрилляция/трепетание предсердий, сахарный диабет, хроническая болезнь почек тяжелее 3а стадии. Наличие на ЭКГ при поступлении БЛНПГ (ОШ= 3,17 [95% ДИ 1,28–7,84], при  $p=0,012$ ) также было ассоциировано с неблагоприятным исходом.

Таблица 21. Статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ по данным однофакторного регрессионного анализа

Фактор риска и его изменение		ОШ [95% ДИ]	р-значение
Данные анамнеза			
Возраст, лет	увеличение на 1	1,204 [1,094–1,325]	<0,001
Перенесенный инфаркт миокарда	да vs нет	3,96 [1,53–10,26]	0,005
Сахарный диабет	да vs нет	3,82 [1,39–10,49]	0,009
Фибрилляция/Трепетание предсердий в анамнезе	да vs нет	2,72 [1,03–7,23]	0,044
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> по СКД-ЕПІ	увеличение на 1	0,95 [0,92–0,98]	0,001
Данные инструментальных методов при поступлении			
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	увеличение на 1	0,89 [0,84–0,94]	<0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	увеличение на 1	1,05 [1,00–1,10]	0,037
Индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка	увеличение на 1	13,43 [3,55–50,77]	<0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	увеличение на 1	1,07 [1,03–1,12]	0,002
БЛНПГ при поступлении	да vs нет	3,17 [1,28–7,84]	0,012
ЧКВ в текущую госпитализацию	да vs нет	0,24 [0,09–0,67]	0,006
Данные оценки гериатрического статуса			
Тест "Встань и иди" с фиксацией времени, сек	увеличение на 1	1,17 [1,05–1,30]	0,006
Mini Nutritional assessment, баллы	увеличение на 1	0,84 [0,71–0,99]	0,043
Barthel Activities of Daily Living Index, баллы	увеличение на 1	0,94 [0,90–0,98]	0,002
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	увеличение на 1	3,07 [1,85–5,08]	<0,001
Опросник "Возраст не помеха", баллы	увеличение на 1	1,90 [1,37–2,62]	<0,001
Биомаркерный профиль			
ST2, нг/мл	увеличение на 1	1,26 [1,11–1,44]	0,001
NT-proBNP, пг/мл	увеличение на 1	1,002 [1,001–1,002]	<0,001

Среди данных эхокардиографии значимыми предикторами оказались фракция выброса левого желудочка по Симпсону (ОШ=0,89 [95%ДИ 0,84–0,94] при  $p<0,001$ ), индекс объема левого предсердия (ОШ=1,05 [95%ДИ 1,00–1,10], при  $p=0,037$ ), индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка (ОШ=13,43 [95%ДИ 3,55–50,77], при  $p<0,001$ ), систолическое давление в легочной артерии (ОШ = 1,07 [95%ДИ 1,03–1,12], при  $p=0,002$ ).

Выполнение ЧКВ в текущую госпитализацию было ассоциировано с более благоприятным прогнозом у пациентов старше 70 лет с ИМ, отношение шансов составило 0,24 [95%ДИ 0,09–0,67], при  $p=0,006$ .

При оценке гериатрического статуса значимо влияли на прогноз количество

баллов по шкале функциональной активности Бартел, краткой шкале оценки питания и количество времени, затраченное на выполнение теста «Встань и иди».

Количество баллов, набранные по опроснику «Возраст не помеха» и величина индекса коморбидности Чарлсона также статистически значимо являлись неблагоприятным прогностическим предиктором: ОШ =1,90 [95%ДИ 1,37–2,62], при  $p<0,001$  и 3,07 [95%ДИ 1,85–5,08], при  $p<0,001$ .

Отношение шансов для увеличения на 1 содержания в сыворотке крови ST2 и NT-proBNP составило 1,26 [95%ДИ 1,11–1,44], при  $p=0,001$  и 1,002 [95%ДИ 1,001–1,002], при  $p<0,001$  соответственно, что позволяет считать повышение данных биомаркеров миокардиального стресса и фиброза предиктором неблагоприятного события в течение 1 года после ИМ у лиц старше 70 лет.

Был проведен ROC-анализ полученных предикторов неблагоприятного исхода с определением площади под кривой (Area Under Curve (AUC)). Данные ROC-анализа предикторов неблагоприятного исхода представлены в таблице 22.

Таблица 22. Данные ROC-анализа предикторов неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ

Предиктор	AUC	95% ДИ	р-значение
NT-proBNP	0,81	0,72-0,91	<0,001
ST2	0,76	0,66-0,87	<0,001
Опросник «Возраст не помеха»	0,78	0,69-0,87	<0,001
Индекс Чарлсона	0,82	0,73-0,91	<0,001
Barthel Activities of Daily Living Index	0,71	0,59-0,83	0,002
Mini Nutritional assessment	0,68	0,55-0,81	0,007
Тест "Встань и иди"	0,72	0,60-0,83	0,001
Возраст	0,77	0,66-0,88	<0,001
Перенесенный инфаркт миокарда	0,66	0,54-0,79	0,015
Фибрилляция/Трепетание предсердий в анамнезе	0,61	0,47-0,74	0,117
СКФ	0,73	0,61-0,84	0,001
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	0,82	0,70-0,90	<0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	0,62	0,50-0,45	0,065
Индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка	0,79	0,69-0,88	<0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	0,71	0,58-0,84	0,002
БЛНПГ при поступлении	0,62	0,49-0,76	0,069
ЧКВ в текущую госпитализацию	0,67	0,54-0,80	0,015

При выполнении ROC-анализа слабую прогностическую ценность показали

наличие фибрилляции/трепетания предсердий в анамнезе, БЛНПГ на ЭКГ при поступлении, а также индекс объема левого предсердия в связи с чем эти факторы были исключены из дальнейшего анализа.

Наибольшее отличие от нулевого классификатора продемонстрировали концентрации NT-proBNP и ST2, также количество баллов по опроснику «Возраст не помеха» и индекс коморбидности Чарлсона.

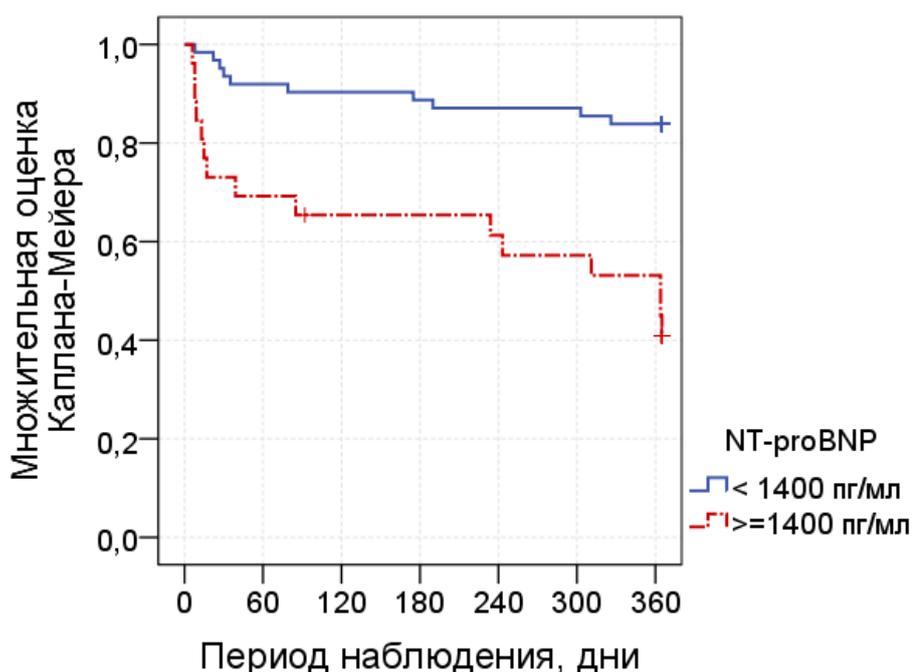
Для количественных предикторов определены прогностически неблагоприятные уровни показателей с определением чувствительности, специфичности и отношения шансов, представленные в таблице 23.

Таблица 23. 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 <sup>2</sup>	≤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. Кривые Каплана-Мейера для концентрации NT-proBNP  $\geq 1400$  пг/мл представлены на рисунке 2. При содержании NT-proBNP  $\geq 1400$  пг/мл в сыворотке крови конечной точки в течение 12 месяцев статистически значимо достигают 57,7% против 16,1% при уровне биомаркера ниже порогового. Среднее усеченное время выживаемости составляет 325,4 [95% ДИ 300,2–350,6] сут при концентрации NT-proBNP  $< 1400$  пг/мл и 233,7 [95% ДИ 170,6–296,8] сут при концентрации NT-proBNP  $\geq 1400$  пг/мл.

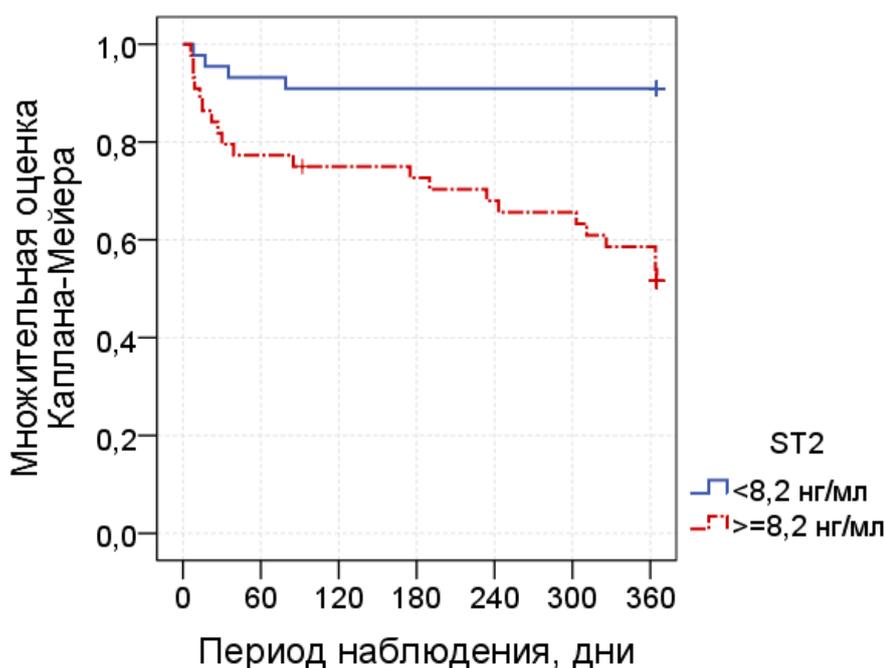


NT-proBNP	сут	0	60	120	180	240	300	360
< 1400 пг/мл	n1	62	57	56	55	54	54	52
$\geq 1400$ пг/мл	n2	26	18	16	16	15	14	13

Рисунок 2. Анализ выживаемости пациентов исследуемой когорты при уровне NT-proBNP  $\geq$  и менее 1400 пг/мл ( $p < 0,001$ ) (n1 и n2 – число пациентов под наблюдением на начало указанного периода)

Для уровня ST2  $\geq 8,2$  нг/мл также построены кривые выживаемости, представленные на рисунке 3. При уровне ST2  $\geq 8,2$  пг/мл конечной точки в течение 12 месяцев статистически значимо достигают 47,7% пациентов против 9,1% пациентов при уровне биомаркера ниже порогового. Среднее усеченное время

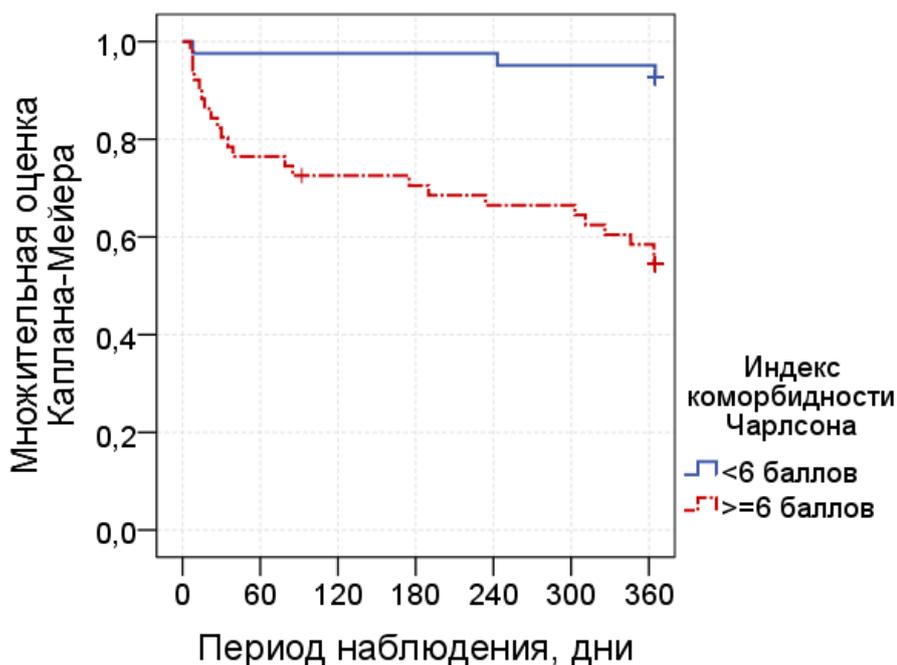
выживаемости составляет 335,0 [95% ДИ 306,8–363,1] сут при концентрации ST2 <8,2 нг/мл и 261,5 [95% ДИ 217,6–305,5] сут при концентрации ST2  $\geq$ 8,2 нг/мл.



ST2	сут	0	60	120	180	240	300	360
< 8,2 нг/мл	n1	44	41	40	40	40	40	40
$\geq$ 8,2 нг/мл	n2	44	34	32	31	29	28	25

Рисунок 3. Анализ выживаемости пациентов исследуемой когорты при уровне ST2  $\geq$  и менее 8.2 нг/мл ( $p < 0,001$ ) (n1 и n2 – число пациентов под наблюдением на начало указанного периода)

При величине индекса Чарлсона  $\geq 6$  баллов конечной точки в течение 12 месяцев статистически значимо достигают 45,1% пациентов против 7,3% пациентов с индексом коморбидности менее 6 баллов ( $p < 0,001$ ). Среднее усеченное время выживаемости составляет 353,3 [95% ДИ 331,7–375,0] сут при величине индекса Чарлсона <6 баллов и 259,0 [95% ДИ 218,3–299,7] сут при значении индекса Чарлсона  $\geq 6$  баллов. Прогностические кривые в зависимости от достижения порогового уровня индекса Чарлсона представлены на рисунке 4.

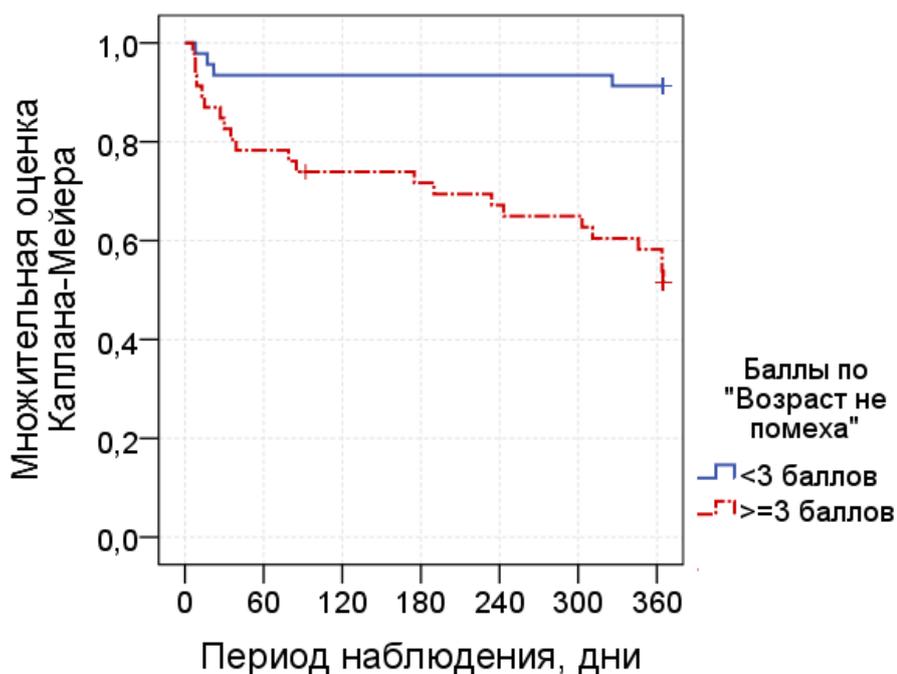


Индекс коморбидности Чарльсона	сут	0	60	120	180	240	300	360
< 6 баллов	n1	41	40	40	40	40	39	39
>= 6 баллов	n2	51	39	36	35	33	33	29

Рисунок 4. Прогностические кривые в зависимости от достижения порогового уровня индекса Чарльсона ( $p < 0,001$ ) ( $n1$  и  $n2$  – число пациентов под наблюдением на начало указанного периода)

У пациентов, набравших 3 и более балла по опроснику «Возраст не помеха» неблагоприятный исход в течение 1 года наблюдался в 47,8% случаев против 8,7% у пациентов с 0-2 баллами по данному опроснику ( $p < 0,001$ ). Среднее усеченное время выживаемости составляет 341,4 [95% ДИ 316,5–366,3] сут при количестве баллов по опроснику «Возраст не помеха» менее 3 и 260,6 [95% ДИ 217,6–303,5] сут при трех баллах и более.

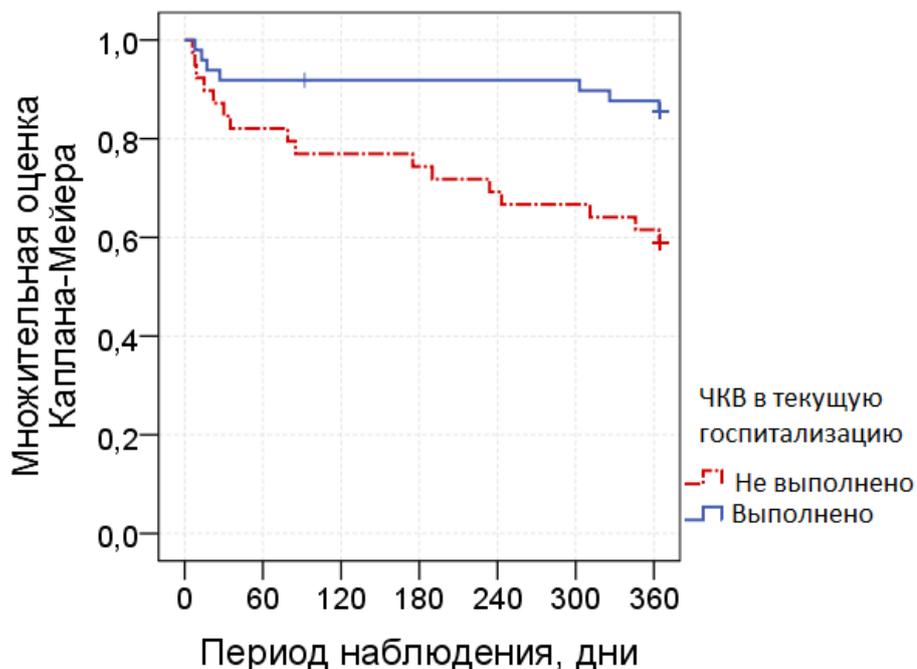
Прогностические кривые Каплана-Мейера в зависимости от достижения порогового уровня количества баллов по опроснику «Возраст не помеха» представлены на рисунке 5.



«Возраст не помеха»	сут	0	60	120	180	240	300	360
< 3 балла	n1	46	43	43	43	43	43	42
≥ 3 балла	n2	46	36	33	32	30	29	26

Рисунок 5. Кривые Каплана-Мейера в зависимости от достижения порогового уровня количества баллов по опроснику «Возраст не помеха» ( $p < 0,001$ ) ( $n_1$  и  $n_2$  – число пациентов под наблюдением на начало указанного периода)

Также представляют интерес кривые выживаемости, полученные в исследуемой когорте в зависимости от выполнения ЧКВ (стентирование) в текущую госпитализацию. Так, выполнение ЧКВ ассоциировано с лучшим прогнозом в течение 12 месяцев у пациентов с ИМ старше 70 лет (рисунок 6). Неблагоприятный исход при выполнении ЧКВ – 25% случаев против 57,7% случаев при консервативной стратегии ( $p = 0,005$ ). Среднее усеченное время выживаемости составляет 334,4 [95% ДИ 307,7–361,1] сут при выполнении ЧКВ и 270,4 [95% ДИ 226,7–314,2] сут, если ЧКВ не выполняли.



ЧКВ в текущую госпитализацию	сут	0	60	120	180	240	300	360
не выполнено	n1	39	32	30	29	27	26	24
выполнено	n2	49	45	44	44	44	44	42

Рисунок 6. Прогностические кривые оценки достижения конечной точки в течение 12 месяцев в зависимости от выполнения ЧКВ в текущую госпитализацию ( $p=0,005$ ) ( $n1$  и  $n2$  – число пациентов под наблюдением на начало указанного периода)

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 базовой функциональной активности по Бартел и количество времени, затраченного на выполнение теста оценки двигательной активности «Встань и иди» с фиксацией времени 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  $\geq 1400$  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.

### **3.7. Разработка логистической регрессионной модели оценки риска неблагоприятных событий у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда**

Для предсказания вероятности наступления конечной точки у лиц старше 70 лет с ИМ, построена многомерная логистическая регрессионная модель 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. Среди категориальных предикторов — перенесенный ИМ в анамнезе, выполнение ЧКВ в текущую госпитализацию, менее трех баллов или три и более балла по опроснику «Возраст не помеха»; среди количественных предикторов — фракция выброса левого желудочка по Симпсону, систолическое давление в легочной артерии, индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ, концентрации ST2 и NT-proBNP, а также 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». В качестве зависимой переменной рассматривалось наступление неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев. В последующем пошаговым методом исключались те предикторы, влияние которых оказывалось недостаточным согласно установленному критерию.

Таким образом, были построены две регрессионные модели оценки прогноза в течение 12 месяцев.

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 24.

Таблица 24. Характеристики независимых прогностических критериев в прогностической модели I (с учетом ССА)

Предиктор	Коэффициент предиктора (В)	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	Exp(В) [95% ДИ]	р-значение
Баллы по опроснику «Возраст не помеха» $\geq 3$	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 7).

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»  $\geq 3$  (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»  $\geq 3$  (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:

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

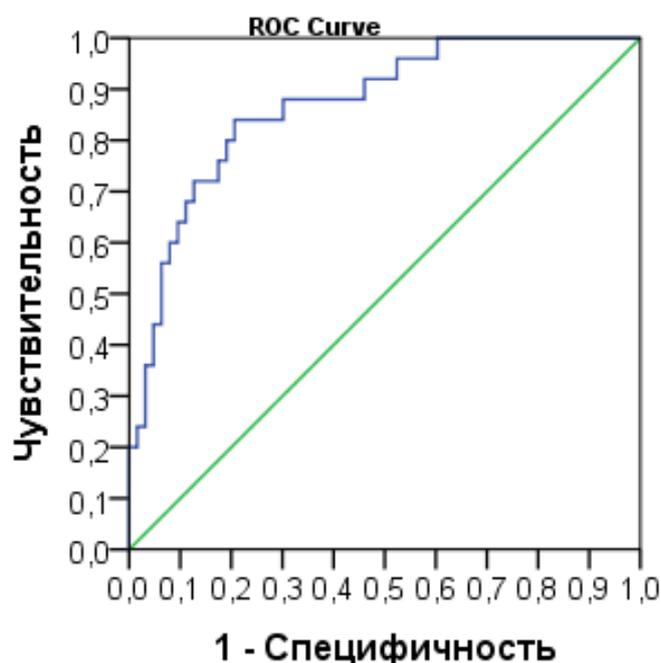


Рисунок 7. ROC-кривая прогностической модели I (с учетом ССА) оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда в течение 12 месяцев

При сравнении ROC-кривой разработанной модели с отдельными предикторами, прогностическая ценность модели I (с учетом ССА) оказалась статистически значимо выше (рисунок 8, таблица 25).

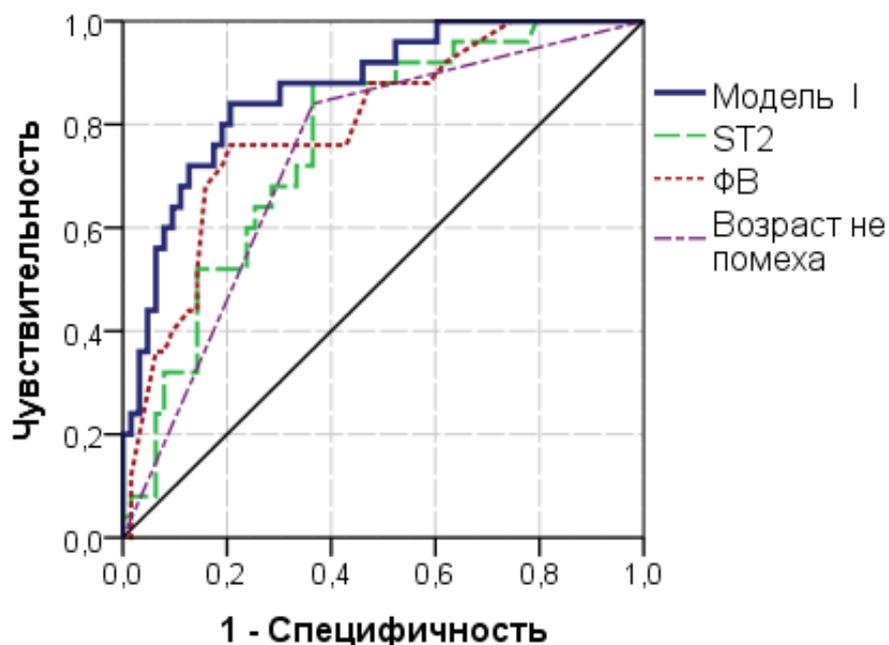


Рисунок 8. Сравнение ROC-кривых прогностической модели I (с учетом ССА) и отдельных предикторов, входящими в модель

Таблица 25. Сравнение параметров ROC-кривых для изучаемых предикторов и логистической регрессионной модели I (с учетом ССА)

Тестируемый признак	AUC	SE AUC	р-значение	95%ДИ	
Модель I (с учетом ССА)	0,87	0,04	<0,001	0,79	0,95
ST2, нг/мл	0,76	0,05	<0,001	0,66	0,87
ФВ по Симпсону, %	0,80	0,05	<0,001	0,70	0,90
Количество баллов по опроснику «Возраст не помеха» $\geq 3$	0,74	0,06	0,001	0,63	0,85

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.

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-ЕПІ в мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Параметры независимых прогностических критериев и разработанной статистической модели приведены в таблице 26.

Таблица 26. Параметры независимых прогностических критериев в прогностической модели II (без учета ССА)

Предиктор	Коэффициент предиктора (В)	Стандартная ошибка	$\chi^2$ 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-ЕПІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	-0,055	0,022	6,08	0,95 [0,91-0,99]	0,014
Константа В <sub>0</sub>	4,788	2,360	4,12	120,02	0,042

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 9).

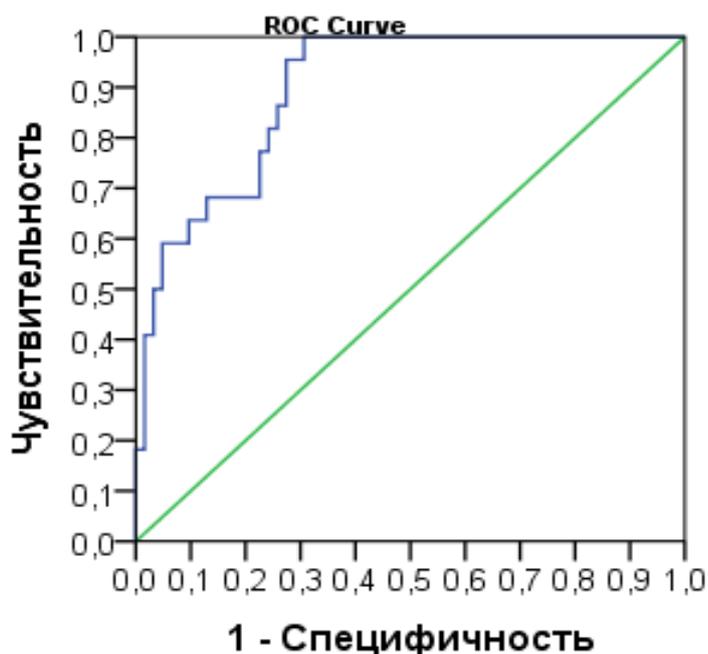


Рисунок 9. ROC-кривая прогностической модели II (без учета ССА) оценки риска неблагоприятного исхода у лиц старше 70 лет с ИМ в течение 12 месяцев

При сравнении ROC-кривой разработанной модели с отдельными предикторами, входящими в модель, прогностическая ценность модели II (без учета ССА) оказалась статистически значимо выше (рисунок 10, таблица 27).

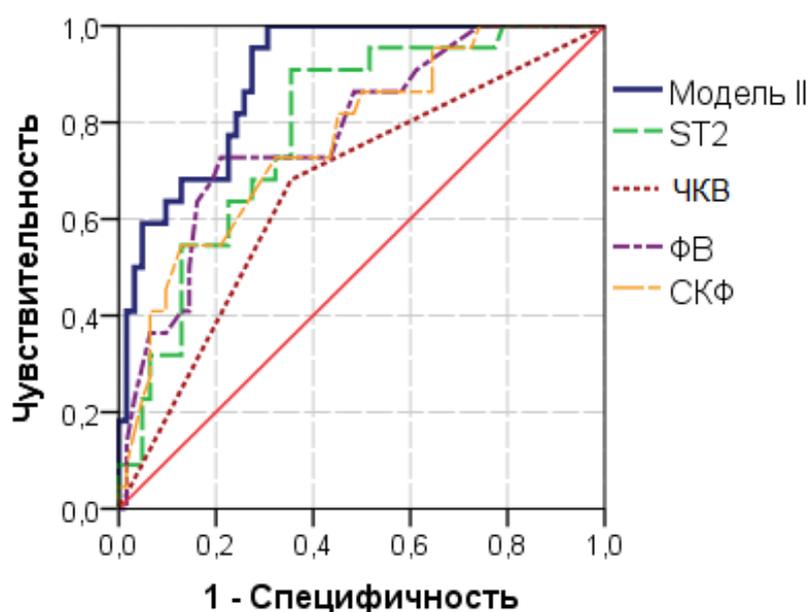


Рисунок 10. Сравнение ROC-кривых прогностической модели II (без учета ССА) с отдельными предикторами, входящими в модель

Таблица 27. Сравнение ROC-кривых для изучаемых предикторов и логистической регрессионной модели II (без учета ССА)

Тестируемый признак	AUC	SE AUC	р-значение	95%ДИ
Модель II	0,90	0,03	<0,001	0,83 - 0,96
ST2, нг/мл	0,79	0,05	<0,001	0,68 - 0,89
Стентирование	0,66	0,07	0,023	0,53 - 0,80
ФВ по Симпсону, %	0,78	0,06	<0,001	0,67 - 0,89
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	0,77	0,06	<0,001	0,65 - 0,88

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);

$B_4$  – коэффициент для скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (-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/1,73м<sup>2</sup>

Таким образом, уравнение может быть записано:

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

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. Использование данных программ возможно в клинической практике врачей терапевтов, кардиологов и гериатров.

### **3.8. Клинические примеры с оценкой вероятности неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда**

#### **Клинический пример №1**

Пациент А., 77 лет. Поступил в кардиологическое отделение №2 Клиник СамГМУ 23.04.2021г с диагнозом «ИБС. ОКС без подъема сегмента ST высокого риска от 23.04.2021 с трансформацией в инфаркт миокарда без Q переднебоковой стенки ЛЖ от 23.04.21г. КАГ от 23.04.2021г. Перенесенный инфаркт миокарда (неизвестной давности). Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск 4. ХСН 2Б стадии, III ФК (NYHA). Легочная гипертензия. Хроническая аневризма ЛЖ. Относительная недостаточность митрального клапана 2 степени. Атеросклероз аорты и ее ветвей. Дислипидемия. ОНМК по ишемическому типу

02.2021г. ДЭП 1 ст. Сахарный диабет, 2 тип, инсулинонепотребный».

Лабораторные данные: Гемоглобин - 121 г/л, Тропонин Т - 830 пг/мл, СКФ - 39 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ, концентрация NT-proBNP – 1634,04 пг/мл, концентрация ST2 – 15,5 нг/мл.

Результат анкетирования по опроснику «Возраст не помеха» - 4 балла; Индекс коморбидности Чарлсона – 8 баллов.

Данные эхокардиографии: ФВ по Симпсону – 25%, КДО/м<sup>2</sup> – 96 мл/м<sup>2</sup>, относительная толщина стенки ЛЖ – 0,3, индекс объема левого предсердия 34 мл/м<sup>2</sup>, индекс нарушения локальной сократимости – 2,2, систолическое давление в легочной артерии 64 мм рт.ст., недостаточность митрального клапана 2 степени, индекс массы миокарда 94 г/м<sup>2</sup>.

Выполнена КАГ: трехсосудистое диффузное поражение, без ЧКВ.

Вероятность неблагоприятного исхода, рассчитанного по модели I (с учетом ССА) составила – 0,94; по модели II (без учета ССА) – 0,98. Прогноз развития неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев оценивается как высокий. Клинический исход – смерть от повторного инфаркта миокарда спустя 306 дней.

### **Клинический пример №2**

Пациент Б., 85 лет. Поступил в кардиологическое отделение №2 Клиник СамГМУ 30.04.2021г с диагнозом «ИБС. ОКС с подъемом ST от 30.04.2021г с трансформацией в ИМ с Q нижней стенки ЛЖ 30.04.21г. Экстренная КАГ, стентирование правой коронарной артерии 30.04.2021г. Трепетание предсердий, впервые выявленное с тахисистолией желудочков. Преходящий синдром Фредерика. Преходящая БЛНПГ. БПВЛНПГ. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск 4. ХСН 2А стадии, 3 ФК (NYHA). Атеросклероз аорты и ее ветвей. Дислипидемия. ХБП С 3А (СКФ 37 мл\мин)».

Лабораторные данные: Гемоглобин - 117 г/л, Тропонин Т - 6900 пг/мл, СКФ - 39 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ, концентрация NT-proBNP – 2367 пг/мл, концентрация ST2 – 12,58 нг/мл.

Результат анкетирования по опроснику «Возраст не помеха» - 5 балла;

Индекс коморбидности Чарлсона – 7 баллов.

Данные эхокардиографии: ФВ по Симпсону – 44%, КДО/м<sup>2</sup> – 40 мл/м<sup>2</sup>, относительная толщина стенки ЛЖ – 0,58, индекс объема левого предсердия 48 мл/м<sup>2</sup>, индекс нарушения локальной сократимости – 1,6, систолическое давление в легочной артерии 53 мм рт.ст., недостаточность митрального клапана 1 степени, индекс массы миокарда 70 г/м<sup>2</sup>.

Выполнена КАГ: трехсосудистое поражение, острая окклюзия правой коронарной артерии, выполнено стентирование правой коронарной артерии.

Вероятность неблагоприятного исхода, рассчитанного по модели I (с учетом ССА) составила – 0,59; по модели II (без учета ССА) – 0,54. Прогноз развития неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев оценивается как высокий. Клинический исход – смерть от повторного инфаркта миокарда спустя 331 день.

### **Клинический пример №3.**

Пациент В., 74 лет. Поступил в кардиологическое отделение №2 Клиник СамГМУ 23.11.2021г с диагнозом «ИБС. ОКС без подъема ST от 23.11.20 с трансформацией в ИМ без Q передне-перегородочный от 23.11.2020. Перенесенный инфаркт миокарда с Q нижней стенки ЛЖ (неизвестной давности). ПБЛНПГ. КАГ, стентирование передней нисходящей артерии 24.11.2020. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск 4. ХСН 2А стадии, 3 ФК (NYHA). Атеросклероз аорты и ее ветвей, брахиоцефальных артерий. Дислипидемия. Нарушение толерантности к углеводам. ХБП 3а (СКФ 52 мл\мин). Хроническая лимфовенозная недостаточность нижних конечностей».

Лабораторные данные: Гемоглобин - 137 г/л, Тропонин Т – 329 пг/мл, СКФ - 52 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД-EPI, концентрация NT-proBNP – 203 пг/мл, концентрация ST2 – 10,13 нг/мл.

Результат анкетирования по опроснику «Возраст не помеха» - 1 балла; Индекс коморбидности Чарлсона – 6 баллов.

Данные эхокардиографии: ФВ по Симпсону – 56%, КДО/м<sup>2</sup> – 84 мл/м<sup>2</sup>, относительная толщина стенки ЛЖ – 0,4, индекс объема левого предсердия 21

мл/м<sup>2</sup>, индекс нарушения локальной сократимости – 1,8, систолическое давление в легочной артерии 28 мм рт.ст., индекс массы миокарда 124 г/м<sup>2</sup>.

Выполнена КАГ: двухсосудистое поражение, критический стеноз передней нисходящей артерии, ЧКВ передней нисходящей артерии.

Вероятность неблагоприятного исхода, рассчитанного по модели I (с учетом ССА) составила – 0,05; по модели II (без учета ССА) – 0,11. Прогноз развития неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев оценивается как низкий. Клинический исход – без неблагоприятных событий в течение 12 месяцев.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прогнозирование риска неблагоприятных событий после перенесённого инфаркта миокарда и сегодня является одной из актуальных задач современной кардиологии. Доля лиц пожилого и старческого возраста среди пациентов с ИМ составляет около 30-40%. В этом же возрастном интервале регистрируется и большинство смертей от ишемической болезни сердца [65, 154]. В клинических исследованиях чаще исключаются лица пожилого и старческого возраста, и в большинстве случаев исключаются пациенты с ССА. Однако, в современной клинической практике гериатрические и сердечно-сосудистые риски взаимосвязаны и должны оцениваться комплексно при ведении пациентов пожилого и старческого возраста [48]. Общим патогенетическим звеном для прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и ССА является хроническое воспаление низкой степени активности [93, 104].

Нами было выполнено проспективное наблюдательное когортное исследование пациентов старше 70 лет с ИМ. Оценивалась распространенность ССА и преаестии в изучаемой когорте. Были выявлены характерные клинико-лабораторные и инструментальные особенности пациентов с ССА и преаестии, а также гериатрический статус и биомаркерный профиль. Изучены корреляционные взаимосвязи между биомаркерами миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза, гериатрическими синдромами и основными клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у лиц данной когорты. Спустя 12 месяцев были оценены исходы и определены предикторы неблагоприятного исхода, для количественных предикторов по данным ROC-анализа определены пороговые уровни. Предложены две логистические регрессионные модели для оценки риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев для изучаемой когорты пациентов. На основе разработанных моделей созданы две программы ЭВМ для автоматизированного подсчета риска развития неблагоприятного исхода и определение прогноза пациента старше 70 лет с ИМ в течение 12 месяцев.

Распространенность ССА увеличивается с возрастом. В нашем исследовании

среди лиц старше 70 лет по результатам опроса по опроснику «Возраст не помеха» доля «крепких» пациентов составила 50% (n=46), пациентов, которым была диагностирована преаестения - 32,6 % (n=30) и пациентов с ССА — 17,4% (n=16). Это не противоречит данным литературы, согласно которым ССА диагностируется у 16% лиц в возрасте 65 - 69 лет и у 22,2 % пациентов в возрасте 80 - 85 лет [85].

У лиц с ССА и преаестией выявляется более высокий уровень коморбидности [62], что еще раз было подтверждено результатами данной диссертационной работы. Наличие неблагоприятного гериатрического статуса существенно влияет как на клиническую картину и прогноз при инфаркте миокарда, так и на тактику ведения данных пациентов. ССА рассматривается в литературе как предиктор неблагоприятных исходов для здоровья включая функциональное ухудшение, повторные госпитализации и смерть.

В литературе имеются данные, что развитие ССА является более значимым предиктором неблагоприятного исхода, чем возраст пациентов. [58]. В исследовании 524 пациентов старше 70 лет после острого инфаркта миокарда ССА явился независимым предиктором неблагоприятного исхода (смерть от всех причин или госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности), ОШ=2,09 [95%ДИ 1,03-4,22], при  $p < 0,05$  [125]. По данным Anand A. et al. при оценке риска смерти в течение 12 месяцев после острого инфаркта миокарда у лиц старше 65 лет (n=194) методом ROC-анализа прогностическое значение наличия и тяжести ССА, оцененного по Клинической шкале хрупкости (Clinical Frailty Scale), сопоставимо со шкалой GRACE 2.0 (AUC (95% ДИ) 0,81 (0,72-0,89) против 0,80 (0,71-0,88),  $p=0,04$ ). Также было выявлено, что при увеличении результата по Клинической шкале хрупкости на единицу риск 12-месячной смерти от всех причин удваивался (ОШ=1,9 [95%ДИ 1,47-2,44],  $p < 0,001$ ) [88].

При оценке прогноза пациентов после острого ИМ в последнее время стали использоваться биомаркеры. Наиболее изученными и применяемыми с этой целью биомаркерами является NT-proBNP и ST2. Высокий уровень NT-proBNP у

пациентов с ИМ рассматривается как независимый фактор риска неблагоприятного прогноза и осложненного течения ИМ в динамике 30 дней, 10 мес после ИМ [34]. Однако, следует отметить что применение NT-proBNP и BNP ограничивается значительной вариабельностью показателя, в том числе его зависимостью от пола, возраста, индекса массы тела, наличия сопутствующей патологии (заболевания почек или инфекционной патологии) [38]. Более перспективным биомаркером является ST2, концентрация которого не зависит от почечной функции, пола и возраста [64]. Повышенный уровень ST2 ассоциирован с патологическим ремоделированием левого желудочка, снижением систолической функции ЛЖ и неблагоприятным прогнозом у пациентов после острого ИМ [137]. Также многие исследователи подчеркивают преимущество мультимаркерных прогностических моделей для оценки прогноза после инфаркта миокарда [22, 49, 177].

Уровень NT-proBNP коррелирует с возрастом, количеством баллов по опроснику «Возраст не помеха», эхокардиографическими показателями (фракция выброса, индекс объема левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии) более значительно, чем концентрация ST-2. При этом не определен прогностически неблагоприятный уровень NT-proBNP для лиц пожилого и старческого возраста.

Еще одними перспективными биомаркерами прогноза пациентов в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда представляются фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) и фактор роста фибробластов 21 Fibroblast growth factor 21 (FGF21) [41, 80]. Однако, в литературе отсутствуют данные о влиянии концентрации данных биомаркеров на прогноз после острого ИМ.

В нашей работе приняли участие 92 пациента с острым инфарктом миокарда старше 70 лет, давшие согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил 77,28(5,92) лет, мужчин было 44 человека (47,8%). Оценка гериатрического статуса, коморбидности и взятие крови для определения уровней изучаемых биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза

выполнялись на 5-е сутки после госпитализации. Для диагностики ССА применяли опросник «Возраст не помеха». Период наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составил 12 месяцев. За комбинированную конечную точку было принято наступление неблагоприятного исхода - смерть от всех причин и сердечно-сосудистая смерть, или повторного сердечно-сосудистого события - повторный нелетальный инфаркт миокарда или нелетальное острое нарушение мозгового кровообращения. Клинический исход оценивался через 12 месяцев.

Достигли конечной точки 26 пациентов (28,26%), при этом в структуре исходов преобладала сердечно-сосудистая смерть – 19 человек (20,65%). Количество неблагоприятных исходов преобладало среди пациентов, набравших при включении в исследование 3 и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» - 22 неблагоприятных клинических исхода, из которых у 17 пациентов зарегистрирована сердечно-сосудистая смерть. В других исследованиях у пациентов пожилого возраста после перенесенного инфаркта миокарда наблюдается схожая тенденция по количеству неблагоприятных исходов, однако их количество ниже в среднем на 4-6%. Одной из причин расхождения результатов является учет в данных исследованиях только сердечно-сосудистой и общей летальности, без учета повторных нелетальных инфарктов миокарда или острых нарушений мозгового кровообращения [86, 101, 121].

По данным ROC-анализа было определено прогностически неблагоприятное количество баллов по опроснику «Возраст не помеха», которое составило 3 и более балла. 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 0-2 баллами по данному опроснику ( $p < 0,001$ ). Это также не противоречит данным литературы. Среди пациентов с ССА и преаестивацией смертность в течение 12 месяцев после ИМ составило от 39 до 49% и достигает 54% в долгосрочном периоде до 2х лет по

сравнению с «крепкими» пациентами – 1,3 – 9% и 13% соответственно ( $p < 0,001$ ). Различие полученных данных обусловлено в первую очередь различными инструментами для скрининговой оценки наличия хрупкости и невключением в конечную точку повторных не летальных инфарктов миокарда и ОНМК [108, 112].

При оценке биомаркерного профиля концентрации NT-proBNP и ST2 в сыворотке крови были статистически значимо выше у лиц с неблагоприятным исходом, чем у пациентов, не достигших конечной точки. Медиана (25%-; 75%-перцентили) концентрации в сыворотке крови NT-proBNP составила у пациентов из группы с неблагоприятным исходом – 550,49 (116,13; 1158,24) пг/мл и 1634,04 (871,32; 2152,34) пг/мл в группе с благополучным исходом; 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 данным ROC-анализа нами был определен пороговый прогностически неблагоприятный уровень NT-proBNP, который составил  $\geq 1400$  пг/мл, ОШ неблагоприятного исхода 7,09 [95%ДИ 2,53–19,89], при  $p < 0,001$ . При уровне NT-proBNP  $\geq 1400$  пг/мл конечной точки в течение 12 месяцев статистически значимо достигают 57,7 % против 16,1 % при уровне биомаркера ниже порогового ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что по данным анализа литературы не было найдено описанного порогового уровня NT-proBNP для прогноза неблагоприятного исхода, включая не только повторные сердечно-сосудистые события, но и общую и сердечно-сосудистую летальность в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда для когорты лиц пожилого и старческого возраста, а также для пациентов с ССА и преаестении.

Определенный нами по данным ROC-анализа прогностически неблагоприятный уровень ST2 составил 8,2 нг/мл ОШ неблагоприятного исхода 9,13 [95%ДИ 2,79–29,89], при  $p < 0,001$ . При уровне ST2  $\geq 8,2$  пг/мл конечной точки в течение 12 месяцев достигают 47,7% пациентов против 9,1 % пациентов при уровне биомаркера ниже порогового ( $p < 0,001$ ). По данным литературы, концентрация ST2 представляет собой значительно менее вариабельный показатель, чем уровень NT-proBNP. Однако, достоверно известно, что

максимальный пик концентрации ST2 наблюдается в течение первых суток и при благоприятном течении ИМ снижается, достигая нормальных значений к 12-му дню. Однако, при ИМ, осложненном прогрессированием острой сердечной недостаточности, развитием нарушений ритма и проводимости и ранней постинфарктной стенокардии уровень ST2 снижается более медленно или же увеличивается. Уровень NT-proBNP также максимален в первые сутки, но остается постоянным в течение 3-4 недель [10, 49]. Пороговое значение ST2 риска развития неблагоприятного исхода после острого инфаркта миокарда составляет более 35 нг/мл в первые сутки инфаркта миокарда или госпитализации пациента по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности по данным литературы [31, 137]. Однако, необходимо отметить, что определение порогового уровня ST2 в нашей работе проводилось на 5-е сутки госпитализации, с чем могут быть связаны более низкие его значения. Также в литературе ограничены данные о пороговых уровнях биомаркера для прогнозирования неблагоприятного исхода у лиц пожилого и старческого возраста и нет данных о пациентах с ССА и преаестении. Вместе с тем при сравнении концентраций биомаркеров миокардиального стресса и фиброза (NT-proBNP и ST2) в группах пациентов с количеством баллов по опроснику «Возраст не помеха»  $\geq 3$  баллов и менее  $< 3$  баллов были получены статистически значимые различия. Так, медиана (25%-; 75%-перцентили) концентрации NT-proBNP составила 1 325,33 (770,94; 1 896,71) 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, при  $p < 0,001$ , соответственно.

Несмотря на то, что по содержанию FGF21 и VEGF значимых различий в зависимости от клинического исхода и количества баллов по опроснику «Возраст не помеха» зарегистрировано не было, как и не было получено данных о влиянии уровня концентраций этих молекул в сыворотке крови на прогноз пациентов, дальнейшее изучение данных биомаркеров позволит улучшить понимание патофизиологии ремоделирования миокарда после инфаркта миокарда.

При оценке предикторов достижения конечной точки статистически значимыми факторами неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у

пациентов с инфарктом миокарда оказались перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, возраст и скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕПІ (при поступлении), количество баллов по опроснику «Возраст не помеха», величина индекса коморбидности Чарлсона. 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.

По данным нашей работы выполнение ЧКВ в текущую госпитализацию с острым инфарктом миокарда статистически значимо улучшало прогноз исследуемой когорты пациентов, ОШ=0,24 [95%ДИ 0,09–0,67],  $p=0,006$ . Неблагоприятный исход при выполнении ЧКВ зарегистрирован в 25% случаев против 57,7% случаев при консервативной стратегии ( $p=0,005$ ). Предпочтительность инвазивной стратегии в когорте пожилых пациентов с инфарктом миокарда как с подъемом, так и без подъема сегмента ST также отражена в других работах [63, 73, 134, 156].

Скорость клубочковой фильтрации менее 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕПІ также является предиктором неблагоприятного клинического исхода у данной когорты пациентов, ОШ наступления конечной точки при указанном пороговом уровне составило 4,05 [95%ДИ 1,55-10,57],  $p=0,004$ . В литературе указано, что хроническая болезнь почек способна повышать уровень коронарного кальция, что неблагоприятно сказывается на возможностях реваскуляризации коронарных артерий и исходах у пожилых пациентов с инфарктом миокарда [114].

С учетом выявленных предикторов были построены 2 регрессионных логистических модели оценки риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у исследуемой когорты пациентов. Прогностическая модель I для оценки риска наступления 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 %. Прогностическая

модель II для оценки риска наступления 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 левого желудочка по Симпсону в % и величину скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ в мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Полученные модели оценивают прогноз в течение 12 месяцев после острого инфаркта миокарда у пациентов старше 70 лет как неблагоприятный при вероятности наступления неблагоприятного исхода  $\geq 0,2$  и могут применяться у данной когорты пациентов, демонстрируя адекватность и хорошее качество, сопоставимое с предложенными ранее моделями [13, 22, 39]. Для модели I статистические показатели составили: хи-квадрат=32,6 ( $p < 0,001$ ),  $-2 \log$  правдоподобие =64,1, AUC - 0,87 (95% ДИ 0,79-0,95), чувствительность и специфичность - 86% и 71% соответственно,  $p < 0,001$ . Для модели II рассчитанные объединенные статистические критерии: хи-квадрат=36,7 ( $p < 0,001$ ),  $-2 \log$  правдоподобие =59,8, AUC 0,90 (95% ДИ 0,83-0,96), чувствительность и специфичность - 82% и 76% соответственно  $p < 0,001$ . Модели сопоставимы по результатам и качеству и обе могут применяться для оценки риска в течение 1 года у исследуемой категории пациентов. Однако, учитывая, что гериатрический статус чаще не оценивается при поступлении пациента в кардиологический стационар, то в этом случае рекомендуется применять модель II.

Также необходимо отметить, ССА рассматривается в литературе как потенциально обратимое состояние, которое чаще прогрессирует, чем регрессирует. По данным исследования Т.М. Gill, у 23% пациентов с ССА, выявленной по критериям Fried et al., ССА регрессировал, а у 13% пациентов состояние ухудшалось до летального исхода в течение 18 месяцев [161]. Вышеизложенное еще раз подтверждает необходимость выявления ССА при госпитализации пациента в стационар и дальнейшее ведение его мультидисциплинарной командой врачей совместно с врачом-гериатром.

## 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 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ (ОШ=4,05 [95%ДИ 1,55-10,57],  $p=0,004$ ), уровень NT-proBNP  $\geq 1400$  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  $\geq 38$  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 преастиении 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 преастиении 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-ЕРІ менее 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и концентрации в сыворотке крови NT-proBNP $\geq$ 1400 пг/мл и ST2 $\geq$  8,2 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 преастиении 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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- AUC – площадь под кривой
- BARC - Bleeding Academic Research Consortium
- BNP – Brain-natriuretic peptide
- CFS – Clinical frailty scale
- CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- CRUSADE – Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines
- EFS – Edmonton frail Scale
- FGF21 – Fibroblast growth factor 21
- GRACE - шкала оценки риска при ОКС без подъема сегмента ST (Global Registry of Acute Coronary Events)
- MMSE – Mini-Mental State Examination
- MNA – Mini Nutritional assessment
- MPI – Multidimensional Prognostic Index
- NT-proBNP - N-концевой фрагмент прогормона BNP
- NYHA - Нью-Йоркская ассоциация сердца
- ROC – Receiver Operator Characteristic
- SMP – Safety Management Programme
- ST2 - Growth Stimulation expressed gene 2
- TIMI – шкала оценки риска при ИМ с подъемом сегмента ST (Treatment of Infarcting Myocardium early I Trial substudy)
- VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor
- АД – артериальное давление
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- АсАТ – аспаргатаминотрансфераза
- БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
- БПНПГ – Блокада правой ножки пучка Гиса
- ДДАТ – двойная дезагрегантная терапия

ДИ – доверительный интервал  
Днпв – диаметр нижней полой вены  
ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИЛ-33 – интерлейкин-33  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИММЛЖ - индекс масс миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости  
ИОЛП – индекс объема левого предсердия  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КАГ – коронарная ангиография  
КГО – комплексная гериатрическая оценка  
КДО – конечно-диастолически объем  
КДР – конечно-диастолический размер  
КСО – конечно-систолический объем  
КСР – конечно-систолический размер  
ЛЖ – левый желудочек  
МС – миокардиальный стресс  
НУП – натрийуретические пептиды  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST  
ОКСпST - острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST  
ОТСЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка  
ОШ – отношение шансов  
САД – систолическое артериальное давление  
СД ЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
С-РБ – С-реактивный белок  
ССА – синдром старческой астении

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айдумова, О. Ю. Данные регистра «Острый коронарный синдром» клиники Самарского государственного медицинского университета: фокус на пожилых пациентов / О. Ю. Айдумова, Е. Я. Бойцова, М. В. Пискунов // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 14–17.
2. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / И. В. Самородская, О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11(151). – С. 22–26.
3. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний / С. Г. Щербак, Д. Г. Лисовец, А. М. Сарана [и др.] // Клеточные технологии в физической и реабилитационной медицине. – 2019. – № 2. – С. 60–76.
4. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, В. С. Остапенко [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – № 30(2). – С. 236–242.
5. Влияние фактора ангиогенеза на морфофункциональное состояние миокарда у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда / А. С. Сисакян, В. А. Оганян, А. Б. Семерджян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 2(70). – С. 63–66.
6. Гериатрический статус пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда и взаимосвязь с выраженностью миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза / О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин, Л. В. Лимарева [и др.] // Успехи геронтологии. – 2022. – Т. 35, № 4. – С. 538–543.
7. Госпитальные результаты и осложнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST у пациентов различного возраста / А. М. Кочергина, В. В. Кашталап, Н. А. Кочергин [и др.] // Кардиологи в Беларуси. – 2015. – Т. 1(38). – С. 100–110.
8. Демография. – Текст: электронный // Федеральная служба государственной статистики [сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.04.2023).

9. Десятилетие здорового старения. Глобальная стратегия и план действий по проблемам старения и здоровья на 2016-2020гг.: на пути к миру, в котором каждый человек имеет возможность прожить долгую и здоровую жизнь. – Текст: электронный // Семьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. – 2020. – 5 мая. – Пункт 15.1 повестки дня. – A73/INF./2. – URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA73/A73\\_INF2-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_INF2-ru.pdf) (дата обращения: 23.04.2023).

10. Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST2 в госпитальном периоде инфаркта миокарда / О. В. Груздева, О. Е. Акбашева, Е. Г. Учасова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 4. – С. 9–15.

11. Дремина, Н. Н. Изменение микроциркуляторного компонента миокарда под воздействием фактора роста эндотелия сосудов в постинфарктный период / Н. Н. Дремина, М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4(62). – С. 73–75.

12. Дряженкова, И. Дезадаптивное ремоделирование миокарда левого желудочка при ревматических заболеваниях / И. Дряженкова, Н. Шилкина // Врач. – 2017. – № 3. – С. 52–55.

13. Зыков, М. В. Роль коморбидности в оценке долговременного прогноза после инфаркта миокарда / М. В. Зыков, Н. В. Дьяченко, О. Л. Барбараш // Медицинский алфавит. – 2021. – № 29. – С. 28–32.

14. Ильницкий, А. Н. Старческая астения (Frailty) как концепция современной геронтологии / А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев // Геронтология: научно-практический журнал. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 8.

15. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти / И. В. Самородская, Т. К. Чернявская, Е. П. Какорина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27(1). – С. 22–28.

16. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46.

17. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2 / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 2. – С. 115–130.

18. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 61(5). – С. 71–78.

19. Концепция старческой астении в рамках современной гериатрии / Г. И. Нуруллина, Т. Н. Халфина, Р. З. Абдракипов [и др.] // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 56–62.

20. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика : монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель ; М-во здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО «Самарский гос. мед. ун-т». – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.

21. Кровотечения при инвазивной тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом: распространенность, современные подходы к оценке риска и профилактике / В. В. Кашталап, А. М. Кочергина, Н. А. Кочергин [и др.] // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2016. – № 12. – С. 739–743.

22. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров / А. Ф. Хамитова, И. А. Лакман, Р. Р. Ахметвалеев [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 60(3). – С. 14–20.

23. Морфометрический анализ влияния факторов роста на фибробластическую фазу воспаления при экспериментальном инфаркте миокарда / М. Г. Шурыгин, О. В. Каня, Н. Н. Дремина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 3(97). – С. 105–108.

24. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.

25. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(11). – С. 4–103.

26. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(4). – С. 4–449.

27. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, К. В. Феоктистова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(3). – С. 62–67.

28. Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов / Ю. Д. Рыжкова, Е. В. Канарейкина, М. Р. Атабегашвили [и др.] // Клиницист. – 2019. – № 13(1-20). – С. 19–26.

29. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, Е. Н. Березикова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 37–45.

30. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 125-193.

31. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / К. В. Копьева, А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58(S10). – С. 33–43.

32. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш, Д. С. Зыкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 1(93). – С. 11–16.

33. Старческая астения. Клинические рекомендации / разработчики клин. рекомендаций Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». – 2020. – 144 с. – URL: <https://rosagg.ru/wp-content/uploads/2020/12/asteniya.pdf> (дата обращения: 23.04.2023). – Текст : электронный.

34. Стимулирующий фактор роста ST-2 – новый маркер стратификации риска госпитальных осложнений инфаркта миокарда / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, Е. Г. Учасова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 9. – С. 87–91.

35. Таратухин, Е. О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность / Е. О. Таратухин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9. – С. 79–83.

36. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции / Б. И. Кузник, В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова [и др.] // Успехи современной биологии. – 2017. – Т. 137, № 1. – С. 84–99.

37. Хайрутдинова, Г. М. Диагностические критерии ремоделирования ЛЖ у больных после перенесенного ИМ с зубцом Q / Г. М. Хайрутдинова, А. С. Галявич // Практическая медицина. – 2011. – № 4(52). – С. 75–79.

38. Хоролец, Е. В. Показатели NT-proBNP и ST2 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е. В. Хоролец, Л. А. Хаишева, С. В. Шлык // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 17–23.

39. Шишкина, О. В. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных с инфарктом миокарда молодого и среднего возраста / О. В. Шишкина, О. В. Хлынова, А. Б. Черемных // Доктор.Ру. – 2020. – № 19(5). – С. 24–29.

40. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales [et al.] // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40(5). – P. 373–383.

41. Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts / H. Sunaga, N. Koitabashi, T. Iso [et al.] // Nature. Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – P. 118–141.

42. After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomized controlled trial / N. Tegn, M. Abdelnoor, L. Aaberge [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 1057–1065.

43. Ambrosetti, M. Acute coronary syndromes or acute frailty syndromes? / M. Ambrosetti // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol. 25(17). – P. 1811–1812.

44. Ando, G. Radial Versus Access in invasively Managed Patients with Acute Coronary Syndrome a Systematic Review and Meta-analysis / G. Ando, D. Capodanno // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 163(12). – P. 932–940.

45. Association of frailty with all-cause mortality and bleeding among elderly patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / P. Putthapiban, W. Vutthikraivit, P. Rattanawong [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 270–278.

46. Baris, B. Reperfusion primary percutaneous coronary intervention in the elderly: catheterization or conservative approach? / B. Baris, Y. Ercan, C. Turgay // *J. Clin. Anal. Med.* – 2014. – Vol. 5(2). – P. 164–167.

47. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score / S. Subherwal, R. G. Bach, A. Y. Chen [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1873–1882.

48. Bendz, B. Acute coronary syndromes in older patients: does older matter? / B. Bendz, L. Aaberge // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – P. 585–587.

49. Biological markers and cardiac remodeling following the myocardial infarction / O. Gruzdeva, Yu. Dyleva, E. Uchasova [et al.] // *AGING*. – 2019. – Vol. 11. – P. 3523–3535.

50. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report the Food and Drug Administration Perspective / K. A. Hicks, N. L. Stockbridge, S. L. Targum [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 2664–2665.

51. Cardiac care for older adults: time for a new paradigm / D. E. Forman, M. W. Rich, K. P. Alexander [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1801–1810.
52. Causes of death in patients 75 years of age with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / N. Morici, S. Savonitto, E. Murena [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – P. 1–7.
53. Challenges in the adjudication of major bleeding events in acute coronary syndrome: a plea for a standardized approach and guidance to adjudication / W. J. Kikkert, J. G. P. Tijssen, J. J. Piek [et al.] // *European Heart Journal. Advance Access published.* – 2016. – Vol. 37(14). – P. 1104–1112.
54. Characterization of relaxant responses to natriuretic peptides in the human microcirculation in vitro and in vivo / M. Edvinsson, H. Ahnstedt, L. Edvinsson [et al.] // *Microcirculation.* – 2016. – Vol. 23(6). – P. 438–446.
55. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals / L. J. Hanks, O. M. Gutierrez, M. M. Bamman [et al.] // *J. Clin. Transl. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2(2). – P. 77–82.
56. Circulation CD14<sup>+</sup> and CD14<sup>high</sup>CD16<sup>-</sup>classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery / E. Ammirati, F. Moroni, M. Magnoni [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 255. – P. 171–178.
57. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins / L. Sarkisian, L. Saaby, T. S. Poulsen [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129. – P. 446–451.
58. Clinical Frailty Scale classes are independently associated with 6-month mortality for patients after acute myocardial infarction / N. Ekerstad, D. Javadzadeh, K. P. Alexander [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 11. – P. 89–98.
59. Clinical guide to angiogenesis / N. P. Fam, S. Verma, M. Kutryk [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2613–2618.

60. Closs, C. A differential view and validation of the life-satisfaction construct: an analysis of proven procedures and recommendations for a methodologically based approach in measuring the dimensions of this construct / C. Closs, P. Kempe // *J. Geront.* – 1986. – Vol. 19(1). – P. 47–55.

61. Collard, R. M. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review / R. M. Collard // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2012. – Vol. 60(8). – P. 1487–1492.

62. Combined assessment of frailty and nutritional status can be a prognostic indicator after percutaneous coronary intervention / R. Noike, H. Amano, Sh. Hirano [et al.] // *Heart and Vessels.* – 2023. – Vol. 38. – P. 332–339.

63. Comparison of functional recovery following percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in three age groups (<70, 70 to 79, and >80 years) / E. C. Christiansen, K. K. Wickstrom, T. D. Henry [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – P. 330–335.

64. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, L. J. Higgins [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1936–1944.

65. Contemporary trends and age-specific sex differences in management and outcome for patients with ST-segment elevation myocardial infarction / L. De Luca, M. Marini, A. Boccanelli [et al.]. – Text : electronic // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5(12). – e004202. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881426/> (date of access: 09.04.2023).

66. Crea, F. The Atlas of cardiovascular disease in Europe and focus on frailty and cardiovascular risk / F. Crea // *European Heart Journal.* – 2022. – Vol. 42. – P. 703–705.

67. Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI / R. D. Lopes, S. M. Gharacholou, D. N. Holmes [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128(6). – P. 582–590.

68. De Vito, P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine / P. De Vito // *Peptides.* – 2014. – Vol. 58. – P. 108–116.

69. Development and Validation of a Multidimensional Prognostic Index for One-Year Mortality from Comprehensive Geriatric Assessment in Hospitalized

Older Patients / A. Pilotto, L. Ferrucci, M. Franceschi [et al.] // *Rejuvenation Research*. – 2008. – Vol. 11(1). – P. 151–161.

70. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGH-A165b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction / L. Hueso, C. Rios-Navarro, A. Ruiz-Sauri [et al.]. – Text : electronic // *Nature. Scientific report*. – 2017. – Vol. 7(1). – 9962. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28855597/> (date of access: 09.04.2023).

71. Effect of FGF-21 on leaning and memory ability and antioxidant capacity in brain tissue of D-galactose-induced aging mice / Y. H. Yu, G. P. Ren, Y. N. Liu [et al.] // *Yao Xue Xue Bao*. – 2014. – Vol. 7. – P. 1000–1006.

72. Ekerstad, N. Frailty as an instrument for evaluation of elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: A follow-up after more 5 years / N. Ekerstad, S. Pettersson, K. Alexander // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol. 25(17). – P. 1813–1821.

73. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel / M. T. Roe, S. G. Goodman, E. M. Ohman [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 823–833.

74. Espinoza, S. E. Risk Factors for Frailty in the Older Adult / S. E. Espinoza, L. P. Fried // *Clinical Geriatrics*. – 2007. – Vol. 15(6). – P. 37–44.

75. Faubert, Ch. Management of non-ST-elevation myocardial infarction in elderly patients: time to consider frailty and quality of life / Ch. Faubert, G. Heckman, R. McKelvie // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 34. – P. 241–243.

76. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism / Y. Joki, K. Ohashi, D. Yuasa [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 459. – P. 124–130.

77. FGF21 regulates sweet and alcohol preference / S. Talukdar, B. M. Owen, P. Song [et al.] // *Cell. Metab.* – 2016. – Vol. 23(2). – P. 344–349.

78. FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is markedly elevated in neurons by mood stabilizers / Y. Leng, Z. Wang, L. K. Tsai [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20(2). – P. 215–223.

79. Fibroblast growth factor 21 is not required for the reductions in circulating insulin-like growth factor-1 or global cell proliferation rates in response to moderate calorie restriction in adult mice / A. C. Thompson, M. D. Bruss, N. Nag [et al.]. – Text : electronic // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9(11). – e111418. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369265/> (date of access: 09.04.2023).

80. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice / A. Planavila, I. Redondo, E. Hondares [et al.] // *Nat. Commun.* – 2013. – Vol. 4. – P. 3019–3025.

81. Folkman, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? / J. Folkman // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2017. – Vol. 6(4). – P. 273–286.

82. Folstein, M. F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psychiat. Res.* – 1975. – Vol. 12(3). – P. 189–198.

83. Frailty among older adults with acute myocardial infarction and outcomes from percutaneous coronary interventions / A. A. Damluji, J. Huang, K. Bandeen-Roche [et al.]. – Text : electronic // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8(17). – e013686. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475601/> (date of access: 09.04.2023).

84. Frailty and cardiovascular mortality in more than 3 million US Veterans / M. Shrauner, E. M. Lord, X. T. Nguyen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – P. 818–826.

85. Frailty and cardiovascular outcomes in the National Health and Aging Trends Study / A. A. Damluji, S. E. Chung, Q.L. Xue [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – P. 3856–3865.

86. Frailty and outcomes after myocardial infarction insights from the CONCORDANCE Registry / A. Patel, Sh. G. Goodman, A. T. Yan [et al.]. – Text : electronic // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7(18). – e009859. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371219/> (date of access: 09.04.2023).

87. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis / S. Vermeiren, R. Vella-Azzopardi, D. Beckwée [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2016. – Vol. 17(12). – P. 1163.e1–1163.e17.

88. Frailty assessment and risk prediction by GRACE score in older patients with acute myocardial infarction / A. Anand, S. Cudmore, Sh. Robertson [et al.] // *BMC Geriatrics.* – 2020. – Vol. 20. – P. 102–111.

89. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction / G. L. Alonso Salinas, M. Sanmartin, M. Pascual Izco [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 40. – P. 925–931.

90. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Targeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGY to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trail / H. D. White, C. M. Westerhout, K. P. Alexander [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care.* – 2016. – Vol. 5. – P. 231–242.

91. Frailty score for elderly patients is associated with short-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevated myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / M. P. J. Hermans, D. C. Eindhoven, L. A. M. van Winden [et al.] // *Neth. Heart J.* – 2019. – Vol. 27. – P. 127–133.

92. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype / L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston [et al.] // *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2001. – Vol. 56(3). – P. 146–157.

93. Furrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Furrucci, E. Fabbri // *Nat. Rev. Cardioil.* – 2018. – Vol. 15. – P. 505–522.

94. Hama, N. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / N. Hama, H. Itoh, G. Shirakami // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92(6). – P. 1558–1564.

95. Heart disease and stroke statistics -2018 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, S. S. Virani, C. W. Callaway [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137. – P. 67–492.

96. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschöpe, R. A. de Boer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40(40). – P. 3297–3317.

97. I-Arginine pathway metabolites predict need for intra-operative shunt during carotid endarterectomy / P. Szabo, J. Lantos, L. Nagy [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 52(6). – P. 721–728.

98. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis / A. A. Memon, K. Sundquist, F. M. Pirouzi [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2018. – Vol. 181(3). – P. 378–385.

99. Impact of age on long-term outcome after primary angioplasty with bare-metal or drug-eluting stent (from the DESERT Cooperation) / G. De Luca, M. T. Dirksen, C. S. Spaulding [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – P. 181–186.

100. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry / O. Alegre, A. Ariza-Sole, M. T. Vidan [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2016. – Vol. 39. – P. 373–377.

101. Impact of frailty on outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction who undergo percutaneous coronary intervention / K. Nishihira, G. Yoshioka, N. Kuriyama [et al.] // *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes.* – 2021. – Vol. 7. – P. 189–197.

102. Implementing Frailty Into Clinical Practice: A Cautionary Tale / N. Sourial, H. Bergman, S. Karunanathan [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2013. – Vol. 68(12). – P. 1505–1511.

103. Individualizing treatment duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: an analysis from the DAPT study / R. Yeh, E. Secemsky, D. J. Kereiakes [et al.] // *American Heart Association conference.* – Orlando, 2015.

104. Inflammation, frailty and cardiovascular disease / P. Soysal, F. Aric, L. Smith [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 55–64. – P. 55–64.

105. Influence of preadmission frailty on short- and mid-term prognoses in octogenarians with ST-elevation myocardial infarction / N. Yoshioka, K. Takagi, I. Morishima [et al.] // *Circulation Journal*. – 2020. – Vol. 84. – P. 109–118.
106. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry-GWTGTM / R. Mathews, E. D. Peterson, A. Y. Chen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107(8). – P. 1136–1143.
107. In-hospital outcomes and mortality in octogenarians after percutaneous coronary intervention / M. Rynkowska-Kidawa, M. Zielinka, K. Chizynski [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2015. – Vol. 73(6). – P. 396–403.
108. Is frailty a prognostic factor for adverse outcomes in older patients with acute coronary syndrome? / Sh. Zhang, H. Meng, Q. Chen [et al.] // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2020. – Vol. 32. – P. 1435–1442.
109. Left ventricular hypertrophy or storage disease? The incremental value of speckle tracking strain bull's-eye / A. D'Andrea, J. Radmilovic, P. Ballo [et al.] // *Echocardiography*. – 2017. – Vol. 34. – P. 746–759.
110. Macronutrients and caloric intake in health and longevity / S. M. Solon-Biet, S. J. Mitchell, R. de Cabo [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 226. – P. 17–28.
111. Mahoney, F. Functional evaluation: The Barthel Index. Maryland State / F. Mahoney, D. Barthel // *Med. J.* – 1965. – Vol. 14. – P. 56–61.
112. Man, Ch. Frailty for predicting all-cause mortality in elderly acute coronary syndrome patients: A meta-analysis / Ch. Man, Sh. Xiang, Yu. Fan // *Ageing Research Reviews*. – 2019. – Vol. 52. – P. 1–6.
113. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers / R. Reibis, C. Jannowitz, M. Halle [et al.] // *Curr. Med. Ras. Opin.* – 2015. – Vol. 31(2). – P. 211–219.
114. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association / A. A. Damluji, D. E. Forman, T. Y. Wang [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147. – P. 32–62.

115. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis / E. Ammirati, F. Moroni, G. D. Norata [et al.]. – Text : electronic // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – 718329. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960621/> (date of access: 09.04.2023).
116. Mathias, S. Balance in the elderly patient: The «Get-up and Go» test / S. Mathias, U. S. L. Nayak, B. Isaacs // *Arch. Phys. Med. Rehab.* – 1986. – Vol. 67. – P. 387.
117. MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status / M. J. Kaiser, J. M. Bauer, C. Ramsch [et al.] // *J. Nutr. Hlth Aging.* – 2009. – Vol. 13(9). – P. 782–788.
118. Moghtadaei, M. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes / M. Moghtadaei, I. Polina, R. A. Rose // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 120(1–3). – P. 37–49.
119. Morley, J. E. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans / J. E. Morley, T. K. Malmstrom, D. K. Miller // *J. Nutr. Health Aging.* – 2012. – Vol. 16(7). – P. 601–608.
120. Mueller, T. Soluble ST2-analytical considerations / T. Mueller, A. S. Jaffe // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115(7). – P. 8B–21B.
121. Multidimensional Prognostic Index (MPI) in elderly patients with acute myocardial infarction / V. Cammalleri, M. Bonanni, F. M. Buetti [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2021. – Vol. 33(7). – P. 1875–1883.
122. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study / K. K. Patton, N. Sotoodehnia, C. De Filippi [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8(2). – P. 228–233.
123. NT-proANP and NT-proBNP circulating levels as predictors of cardiovascular outcome following coronary stent implantation / G. Niccoli, M. Conte, S. Marchitti [et al.] // *Cardiovascular Revascularization Medicine.* – 2016. – Vol. 17. – P. 162–168.

124. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing angiography: An analysis of the ICON1 study / J. Batty, W. Qiu, S. Gu [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 274. – P. 45–51.
125. Physical frailty may predict 2-year prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction / H. Ashikawa, T. Adachi, K. Iwatsu [et al.] // *Circulation Journal*. – 2023. – Vol. 87. – P. 490–497.
126. Potthoff, M. J. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine / M. J. Potthoff, S. A. Kliewer, D. J. Mangelsdorf // *Genes*. – 2012. – Vol. 26. – P. 312–324.
127. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.
128. Predictive utility of NT-proBNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in long-term follow-up / P. Kleczynski, J. Legutko, T. Rakowski [et al.] // *Dis Markers*. – 2013. – Vol. 34(3). – P. 199–204.
129. Predictive value of NT-proBNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function / A. Mayr, J. Mair, M. Schocke [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 147(1). – P. 118–123.
130. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / C. B. Granger, R. J. Goldberg, O. Dabbous [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163(19). – P. 2345–2353.
131. Preliminary candidate approach identifies the combination of chemerin, fetuin-A, and fibroblast growth factor 19 and 21 as a potential biomarker panel of successful aging / F. Sanchis-Gomar, H. Pareja-Galeano, A. Santos-Lozano [et al.] // *Age (Dordr)*. – 2015. – Vol. 37(3). – P. 99776.
132. Prevalence of frailty syndrome in old people in a hospital institution / D. R. Oliveira, L. A. Bettinelli, A. Pasqualotti [et al.] // *Rev. Latino-Am. Enteragem*. – 2013. – Vol. 21(4). – P. 891–898.

133. Primary percutaneous coronary angioplasty with and without eptifibatide in ST-segment elevation myocardial infarction: a safety and efficacy study of integrilin-facilitated versus primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (ASSIST) / M. R. Le May, G. A. Wells, S. A. Glover [et al.] // *Circ. Cardiovasc Interv.* – 2009. – Vol. 2. – P. 330–338.
134. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in nonagenarians / T. Petroni, A. Zaman, J. L. Georges [et al.] // *Heart.* – 2016. – Vol. 102. – P. 1648–1654.
135. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and reserved left ventricular systolic function / H. Gong, X. Wang, Y. Ling [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 7(6). – P. 1506–1512.
136. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: A community Perspective / W. S. Jenkins, V. L. Roger, A. S. Jaffe [et al.] // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130(9). – P. 1112.e9–1112e15.
137. Prognostic value of ST2 in myocardial infarction / K. Mzoughi, S. Chouaieb, I. Zairi [et al.] // *La Tunisie Medicale.* – 2019. – Vol. 97(02). – P. 335–343.
138. Psychometric properties of multicomponent tools designed to assess frailty in older adults: a systematic review / J. L. Sutton, R. L. Gould, S. Daley [et al.]. – Text : electronic // *BMC Geriatr.* – 2016. – Feb. 29, vol. 16. – 55. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927924/> (date of access: 09.04.2023).
139. Ramani, L. Comprehensive geriatric assessment / L. Ramani, D. S. Furmedge, S. P. Reddy // *Br. J. Hosp. Med. Lond. Engl.* – 2014. – Vol. 75, suppl 8. – P. 122–125.
140. Rao, V. S. Hemorrhage in Patients with Acute Coronary Syndrome: From Annoying Observation to Major Challenge / V. S. Rao // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2010. – Vol. 63(1). – P. 1–4.

141. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Hear. J. – Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16(3). – P. 233–271.

142. Rockwood, K. Conceptualization and measurement of frailty in elderly people / K. Rockwood, D. B. Hogan, C. MacKnight // *Drugs and Aging.* – 2001. – Vol. 17(4). – P. 295–302.

143. Rockwood, K. Frailty in relation to the accumulation of deficits / K. Rockwood, A. Mitnitski // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 62(7). – P. 722–727.

144. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association / S. L. Chow, A. S. Maisel, I. Anand [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135(22). – P. e1054–e1091.

145. Sandhya, S. Clinical presentation, risk factors, complications and outcome of acute myocardial infarction in elderly patients / S. Sandhya, P. Mohanraj // *Int. J. Res. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 5(11). – P. 4765–4769.

146. Serum fibroblast growth factor 21 levels are increased in atrial fibrillation patients / X. Han, C. Chen, G. Cheng [et al.] // *Citokine.* – 2015. – Vol. 73. – P. 176–180.

147. Serum fibroblast growth factor 21 levels are related to subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / Y. Xiao, L. Liu, A. Xu [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 72–78.

148. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction / W. Zhang, S. Chu, W. Ding [et al.]. – Text :

electronic // *PloS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0129791. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091256/> (date of access: 09.04.2023).

149. Shimpo, M. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcomes in acute myocardial infarction / M. Shimpo, D. A. Morrow, E. O. Weinberg // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2186–2190.

150. Slow gait speed and cardiac rehabilitation participation in older adults after acute myocardial infarction / K. Flint, K. Kennedy, S. V. Arnold [et al.]. – Text : electronic // J. Am. Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7. – e008296. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29478024/> (date of access: 09.04.2023).
151. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology / K. Broch, T. Ueland, S. H. Nymo [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2012. – Vol. 14 (3). – P. 268–277.
152. ST2 and left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance study /G. Minana, J. Nunes, A. Bayes-Genis [et al.] //International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 270. – P. 336–342.
153. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S. V. Rao, D. L. Bhatt [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 2736–2747.
154. The association between older age and receipt of care and outcomes in patients with acute coronary syndromes: a cohort study of the Myocardial Ischemia National Audit Project (MINAP) / M. N. Zaman, S. Stirling, L. Shepstone [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 151–158.
155. The association of frailty with in-hospital bleeding among older adults with acute myocardial infarction: insights from the ACTION Registry / J. A. Dodson, J. S. Hochman, M. T. Roe [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2018. – Vol. 11(22). – P. 2287–2296.
156. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012 / R. G. Bach, C. P. Cannon, W. S. Weintraub [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100(4). – P. 288–294.
157. The role of frailty in acute coronary syndromes in the elderly / G. L. Alonso Salinas, M. Sanmartin, M. Pascual Izco [et al.] // Gerontology. – 2018. – Vol. 64(5). – P. 422–429.

158. The usefulness of admission plasma NT-proBNP level to predict left ventricular aneurysm formation after acute ST-segment elevation myocardial infarction / S. Celebi, O. O. Celebi, S. Cetin [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2019. – Vol. 113(6). – P. 1129–1137.

159. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for Treatment of infracting Myocardium Early II Trial substudy / D. A. Morrow, E. M. Antman, A. Charlesworth [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102(17). – P. 2031–2037.

160. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty / J. Tateishi, M. Masutani, M. Ohyanagi [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23(10). – P. 776–780.

161. Transitions between frailty states among community-living older persons / T. M. Gill, E. A. Gahbauer, H. G. Allore [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 418–423.

162. Untangling the concepts of disability, frailty and comorbidity: implications for improved targeting and care / L. P. Fried, L. Ferrucii, J. Darer [et al.] // *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2004. – Vol. 59(3). – P. 255–263.

163. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes / Z. Iakobishvili, E. Cohen, M. Garty [et al.] // *Acute Card. Care.* – 2011. – Vol. 13. – P. 76–80.

164. Usta, C. Update on pharmacological treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation myocardial infarction in the elderly / C. Usta, A. Bedel // *Journal of Geriatric Cardiology.* – 2017. – Vol. 14. – P. 457–464.

165. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors / M. Hoover, M. Rotermann, C. Sanmartin [et al.] // *Health Reports.* – 2013. – Vol. 24(9). – P. 10–17.

166. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / G. Ndrepepa, T. Schuster, M. Hadamitzky [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1424–1431.
167. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale / D. S. Rolfson, S. R. Majumdar, R. T. Tsuyuki [et al.] // *Age and Ageing*. – 2006. – Vol. 35(5). – P. 526–529.
168. Validity, reliability and feasibility of tools to identify frail older patients in inpatient hospital care: a systematic review / R. M. Warnier, E. van Rossum, E. van Velthuisen [et al.] // *J. Nutr. Health Aging*. – 2016. – Vol. 20. – P. 218–230.
169. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries / D. D. Ku, J. K. Zaleski, S. Litu [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265. – P. 586–592.
170. VEGF role in development of neoplastic angiogenesis / V. P. Chekhonin, S. A. Shein, A. A. Korvhagina [et al.] // *Bulletin of the RAMS*. – 2012. – Vol. 2. – P. 23–34.
171. Wendelboe, A. M. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects / A. M. Wendelboe, G. E. Raskob // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 1340–1347.
172. Wenger, N. K. The elderly patient with cardiovascular disease / N. K. Wenger // *Heart Dis.* – 2000. – Vol. 2. – P. 31–61.
173. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. – Text : electronic // World Health Organization [website]. – Geneva, Switzerland. – date of publication: 9 December 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (date of access: 09.04.2023).
174. Wollert, K. C. Ischaemic risk and bleeding risk in acute coronary syndrome: still inseparable / K. C. Wollert // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – P. 1334–1336.

175. Women's Health Initiative. Frailty: Emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study / N. F. Woods, A. Z. La Croix, S. L. Gray [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2015. – Vol. 53(8). – P. 1321–1330.

176. Yandle, T. G. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues / T. G. Yandle, A. M. Richards // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 448. – P. 195–205.

177. Yu, J. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP / J. Yu, P. C. Oh, M. Kim. – Text : electronic // *PloS ONE.* – 2017. – Vol. 12(8). – e0182829. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796845/> (date of access: 09.04.2023).

178. Yu, Q. Three-dimensional echocardiography in the diagnosis of myocardial infarction and its correlation with the expressions of serum HIF-1 $\alpha$ , HO-1 and VEGF / Q. Yu, L. Li, N. Zhao // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22. – P. 2751–2756.

179. Zao, A. Frailty in cardiovascular disease: Screening tools / A. Zao, S. Magalhaes, M. Santos // *Rev. Port. Cardiol.* – 2019. – Vol. 38(2). – P. 143–158.

180. Zhang, Sh. Frailty status, acute coronary syndrome and all-cause mortality in the elderly / Sh. Zhang, J. Wu. – Text : electronic // *Aging Clinical and Experimental Research.* – 2020. – Vol. 32(9). – 1867. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449106/> (date of access: 09.04.2023).