

На правах рукописи

Харисова Энже Халяфовна

**Течение и прогноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
у пациентов среднего и пожилого возрастов**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Галявич Альберт Сарварович**

Официальные оппоненты:

Чесникова Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «2» октября 2020г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.034.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова,49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова,49) и на сайте организации www.kazangmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2020г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д-р мед. наук, профессор

Хасанова Гульшат Рашатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из лидирующих причин инвалидизации и смертности населения (Bansilal S., 2015, Самородская И.В., 2017). Ряд исследований подтверждают наличие возрастных различий в течении инфаркта миокарда и прогнозе пациентов (Smilowitz et al., 2017; Тавлуева Е.В., 2013). В качестве факторов риска развития ИМ выступают гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), курение и ряд других состояний (Константинова Е.В., 2017; Gupta A., 2018).

У пациентов среднего и пожилого возрастов с перенесенным ИМ чаще (по сравнению с молодыми) регистрируются такие заболевания как СД, ГБ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), внебольничная пневмония (Качковский М.А., 2014; Valley T.S., 2019). Наличие полиморбидности приводит к позднему обращению в стационар и отражается на тактике ведения пациентов (Brieger D., 2004; Sorensen N.A., 2018).

Продолжается поиск взаимосвязи параметров лабораторных и инструментальных методов исследования с частотой неблагоприятных исходов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в долгосрочном периоде (Wiesbauer F., 2009; Egiziano G., 2012). У пациентов пожилого возраста с ИМпST была выявлена связь средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС), ширины распределения эритроцитов (RDW), процентной доли лимфоцитов и нейтрофилов с более высокой смертностью (Huang Y.-L., 2016). Пациенты молодого возраста с ИМпST чаще поступали с выраженным лейкоцитозом (более $11 \cdot 10^9/\text{л}$), по сравнению с пациентами старшего возраста (Бацигов Х.А., 2010). Было отмечено, что уровень лейкоцитов в норме при поступлении ассоциировался с неблагоприятным прогнозом в долгосрочном периоде (Margolis K.L., 2005). Ведутся дискуссии о влиянии степени стеноза коронарных артерий и характере их поражения на частоту неблагоприятных исходов в постгоспитальном периоде ИМ (Лапин О.М., 2015; Singh A., 2017).

Используемые в настоящее время стандартные шкалы (GRACE, TIMI II, РЕКОРД) для оценки риска смертельного исхода имеют ограниченное применение и действительны лишь в течение 1 года после ИМ, требуют проведения ряда дополнительных специфических лабораторных показателей (E.Mendez-Erin, 2012; Эрлих А.Д., 2012). В связи с этим необходимо проведение новых исследований, направленных на создание эффективной и практичной шкалы для оценки состояния пациента в долгосрочном периоде после ИМ.

Степень разработанности темы

Несмотря на имеющиеся успехи в снижении смертности населения от ИМ, остаются нерешенными вопросы возрастных различий. Наибольшая заболеваемость ИМ зарегистрирована в возрастной категории от 59 лет (Бойцов С.А., 2017). Продолжается поиск прогностических критериев летальных исходов и повторных сосудистых событий после ИМ. Имеющиеся шкалы риска летальных событий у пациентов с инфарктом миокарда (GRACE, TIMI II, РЕКОРД) включают применение дорогостоящих маркеров и ограничены во времени (Эрлих А.Д., 2012; Acet Н., 2015), в связи с чем создается необходимость в прогностической шкале для оценки долгосрочного прогноза у пациентов после ИМпST.

Цель исследования

Оценить течение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов среднего и пожилого возрастов и их выживаемость.

Задачи исследования

1. Проанализировать госпитальный этап течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов среднего и пожилого возрастов.

2. Провести сравнение данных лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов среднего и пожилого возрастов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
3. Определить выживаемость и отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST среднего и пожилого возрастов.
4. Разработать прогностическую шкалу у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Научная новизна

Выявлены возрастные различия в клинико-лабораторных и инструментальных методах исследования течения ИМпST на госпитальном этапе. Отмечена взаимосвязь возраста с наличием повторных сосудистых событий в долгосрочном периоде. Предложена шкала и формула для оценки риска летальных исходов у больных среднего и пожилого возрастов в отдаленном периоде после ИМпST.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлены клинико-лабораторные и инструментальные различия в течении ИМпST у пациентов среднего и пожилого возраста.

Определена важность контроля лабораторных параметров для выработки тактики ведения у пациентов после ИМпST в отдаленном периоде.

Выведена формула для оценки риска летальных исходов у пациентов среднего и пожилого возрастов в долгосрочном периоде после ИМпST (в течение 7-и лет):

Риск летального исхода в течение 7 лет после ИМпST определяется по формуле $0,274 * \text{EXP}(\text{наличие повторных сосудистых событий} * 1,343 + \text{отказ от приема ацетилсалициловой кислоты} * 1,497 + \text{отсутствие проведения ЧКВ} * 1,63 + \text{уровень лейкоцитов при первом поступлении} * (-0,157))$. (1)

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов среднего и пожилого возраста различается по ряду клинических и лабораторных показателей.
2. Предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов среднего и пожилого возраста инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST отличаются незначительно.
3. Предложенная прогностическая шкала у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST среднего и пожилого возрастов не уступает аналогичным шкалам, но более проста и удобна в применении.

Личный вклад автора

Лично автором проводился поиск и анализ литературы по данной теме. Проведен отбор и анализ первичной документации, на основании которых составлен дизайн исследования. Выбраны методы и способ исследования, сделаны расчеты и на основании полученных результатов, опубликованы в литературных источниках, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты можно считать достоверными, так как набран достаточный объем выборочной совокупности (743 пациента с ИМпST среднего и пожилого возрастов), применены подходящие для решения задач методы статистического анализа. Данные представлены в виде рисунков, таблиц и диаграмм, демонстрирующие уровень доказательности выводов, практических рекомендаций и положений, выносимых на защиту. В диссертационной работе отсутствуют заимствования без ссылки на автора(-ов), результаты научно-исследовательских работ, полученных соискателем в соавторстве.

Материалы диссертационной работы прошли апробацию в процессе семинаров, конференций российского уровня и международного уровней: Российский национальный конгресс кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2017), World Congress on Acute Heart Failure, (Франция, 2017), Конференция по неотложной кардиологии Приволжского федерального округа (г. Казань, 2019г.), Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Белые цветы» (г. Казань, 2017г., 2018г., 2019г.), Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2019), Форум молодых кардиологов (г. Астрахань, 2019г.), Образовательный курс «Концепция лидерства в здравоохранении» (г. Санкт-Петербург, 2020г.).

Печатные работы

Опубликовано 14 печатных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Формула для прогноза риска летальных исходов у пациентов среднего и пожилого возрастов после ИМпST в течение 7 лет подана в составе заявки на патентный документ 2020117397; МПК А61В 10/00; от 05.05.2020г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России, представлены на конференции для практических врачей, а также используются в лечебном процессе врачами-кардиологами ГАУЗ «ГКБ №7» и МСЧ КФУ г.Казани.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 111 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, материалы и методы, главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы,

практические рекомендации и список литературы. Список литературы представлен 131 литературными источниками, из которых 42 отечественных и 89 зарубежных. Работа включает 15 таблиц и 12 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В рамках диссертационной работы «Течение и прогноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов среднего и пожилого возрастов» на базе отделения анестезиологии-реанимации проводился набор клинического материала. В качестве клинического материала использовались медицинские карты пациентов. Диссертация соответствует этическим стандартам в проведении клинических испытаний и одобрена локальным этическим комитетом (протокола №7 от 5.09.2019г.). Диссертационное исследование проводилось в III этапа.

На **I этапе** собраны данные 1003 пациентов от 25 до 92 лет, госпитализированных в период с 2010 года по 2016г. с диагнозом ИМпST. Диагноз ИМпST был выставлен при поступлении на основании наличия болевого синдрома, повышения уровня тропонинов, данных ЭКГ (подъем сегмента ST более 1 мм в двух последовательных отведениях). На данном этапе, личная информация пациентов при поступлении (дата рождения, ФИО, СНИЛС, контактный номер телефона) была закодирована в зависимости от принадлежности к определенной возрастной категории.

Пациенты были разделены на 4 возрастные категории, утвержденные ВОЗ (2016г.): 1 категория молодой возраст – от 18 до 44 лет, 2 категория средний – от 45 до 59 лет, 3 категория пожилой - от 64 до 74 лет, 4 категория старческий – от 75 лет и старше. **Критерия включения:** наличие ИМпST, пациенты мужского и женского пола молодого, среднего и пожилого возрастов (Таблица 1). **Критерия исключения** из исследования - любые другие формы острого

коронарного синдрома – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, а также с ЭКГ изменениями, сопровождающиеся подъемом сегмента ST - синдром Такоцубо, синдром ранней реполяризации желудочков, перикардит, нарушения кислотно-щелочного равновесия (гиперкальциемия, гиперкалиемия); женщины и мужчины старше 75 лет; пациенты, умершие на госпитальном этапе. Проведено проспективное наблюдательное исследование со средней продолжительностью наблюдения 6 лет.

Таблица 1 - Характеристика пациентов с ИМпST от 18 до 75 лет на госпитальном этапе

Характеристика		Возрастные категории			χ^2
		молодой n=63	средний n=355	пожилой n=388	
Пол ж, n (%) / м, n (%)		3(4,8) / 60 (95,2)	44(12,4) / 311(87,6)	160(41,2) / 228 (58,7)	96,5*
Стенка миокарда, n (%)	передняя	28(44,4)	164(46,2)	182(46,9)	15,2
	нижняя	34(53,9)	175(49,3)	185(47,7)	
Тромболизис, n (%)		9(14,2)	34(9,6)	19(4,9)	9,9*
Кардиогенный шок, n (%)		6(9,5)	32(9)	38(9,7)	0,133
ФП ^a , n (%)		1(1,6)	14(3,9)	25(6,4)	6,2
ФЖ, n (%)		1(1,6)	22(6,2)	12(3,1)	5,5
Желудочковая тахикардия, n (%)		6(9,5)	25(7)	19(4,9)	2,8
Полная АВ-блокада, n (%)		2 (3,2)	17(4,8)	29(7,6)	6,13
ПБЛНПГ, n (%)		0	4(1,13)	3(0,89)	0,86
Гипертоническая болезнь, n (%)		33(52,4)	266(74,9)	321(82,7)	34,9*
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		2(3,2)	58(16,3)	97(25)	20,4*
Стрессовая гипергликемия, n (%)		4(6,3)	28(7,9)	37(9,5)	2,5
ХОБЛ/ХБ, n (%)		8(12,7)	50(14,1)	59(15,2)	5,63
Внебольничная пневмония, n (%)		4(6,3)	39(10,9)	50(12,9)	
Продолжительность лечения, дней		11(10; 12)	8(8; 11)	8 (8;11)	117,5*

Примечание: * - отмечена значимость различий менее 0,05; ^a – фибрилляция предсердий по данным ЭКГ и анамнеза при поступлении; АВ – атриовентрикулярная блокада, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ФП – фибрилляция предсердий, ФЖ – фибрилляция желудочков, ХБ – хронический бронхит, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

В итоге у 743 пациентов среднего и пожилого возрастов оценивалось течение ИМпST. На госпитальном этапе учитывались: время появления болей,

время поступления в стационар, осложнения, локализация ИМ, наличие сопутствующих заболеваний, проведение тромболизиса. Как при поступлении, так и на 3 день, учитывались данные лабораторных методов исследования: общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови, коагулограммы, маркеров поражения миокарда, кислотно-щелочного состояния. Проанализированы данные инструментальных методов исследования: эхокардиографии (Эхо-КГ), коронарной ангиографии.

На II этапе проводился анализ медицинской документации – истории болезни повторных госпитализаций в ближайший период после ИМ, медицинские карты амбулаторных обращений. Результаты собраны у 217 пациентов. Учитывались следующие контрольные точки: повторный ИМ, инсульт ишемический и геморрагический, нестабильная стенокардия (НС), смерть. С помощью анализа медицинских карт пациентов, данных амбулаторных осмотров велась регистрация результатов лабораторных (ОАК, биохимии крови, коагулограммы, тропонина I при повторном инфаркте миокарда) и инструментальных методов исследования (Эхо-КГ), информация о лекарственной терапии на амбулаторном этапе. Число летальных исходов за время амбулаторного наблюдения составило 33 чел. среднего и пожилого возрастов.

На III этапе. На основании полученных данных при поступлении и в динамике была предложена прогностическая формула и шкала для прогноза летальных исходов у пациентов после ИМпСТ. Для сравнения эффективности предлагаемой шкалы подсчет прогноза сопоставлялся со шкалами GRACE 2.0, TIMI II, РЕКОРД.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью расчетно-вычислительной программы SPSS v. 23.0 и STATISTICA v.10.0. Проверка на нормальность проведена с помощью теста Колмогорова-Смирнова (Ka менее 0,01). Так как выборочная совокупность не соответствует нормальному распределению, характеристики данных представлены в двух видах –

количество и процентное соотношение (n, %) или медиана (Me) с межквартильным размахом – Q1;Q3 или 25- и 75- перцентилем.

Для оценки статистически значимых различий числовых данных использовались u - критерий Манна-Уитни для двух выборок и критерий Краскела-Уоллиса для трех и более. Проверка категориальных данных между выборками производилась с помощью критерия Фишера, χ^2 Пирсона. Статистическая значимость считалась достоверной при значении $p < 0,05$. Для оценки выраженности корреляционной связи между числовыми данными использовался критерий Спирмена, для категориальных данных использовался критерий V Крамера, при значении $V < 0,2$ сила связи считалась несущественной.

Прогноз пациентов рассчитывался с помощью регрессионной модели Кокса и выражался в отношении шансов с 95% доверительным интервалом ОШ [95% ДИ] с помощью метода пошагового включения - LR. Прогностическая ценность авторской шкалы оценивалась с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic): ось X – 1- специфичность, ось Y - чувствительность. На ROC-кривой определяли точку оптимального соотношения чувствительности и специфичности. Выражение эффективности прогностической шкалы в виде количественной оценки проводили по расчету площади под кривой AUC (area under curve) при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На **I этапе** клиническое течение ИМпСТ у пациентов среднего и пожилого возрастов отличалось по ряду параметров (таблица 2). Было выявлено, что пациенты пожилого возраста поступают в стационар на 45 минут позже с момента начала болей, им реже проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (96,2% против 97,2%, $\chi^2 = 0,63$, $p > 0,05$) по сравнению с пациентами среднего возраста.

Лабораторные параметры отличались как при поступлении, так и на 3 день госпитализации. За время наблюдения в стационаре у пациентов среднего возраста с ИМпСТ увеличились параметры АЛТ на 10 Ед/л, тропонина I на 90 нг/мл, миоглобина в 4 раза, давления в легочной артерии на 3 мм рт. ст., что связано с морфо-функциональными изменениями в остром периоде ИМ. Пациенты среднего возраста с ИМпСТ (по сравнению с пожилыми) при поступлении имели выше уровни лейкоцитов, ФВ ЛЖ по Симпсону, ПТ по Квику. Подобная тенденция сохранилась и на 3 день.

Таблица 2 – Возрастные различия в лабораторно-инструментальных методах исследования у пациентов с ИМпСТ среднего и пожилого возрастов

Критерии Ме (Q1;Q3)	Возраст		р-уровень
	Средний	Пожилый	
При поступлении			
Нб, г/л	139 (127; 150)	132 (119; 149)	*
Leu, *10 ⁹ /л	10,9 (8,9; 13,6)	10,2 (8,2; 12,6)	*
АЛТ, ед/л	30 (20;47)	25 (17; 37,9)	*
Глюкоза, ммоль/л	7,4 (6,2; 9,0)	8,2 (6,5; 10,3)	*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	93,9 (78,0; 105,3)	88,6 (72,4; 98,6)	*
Пт по Квику, сек	73,8 (56,2; 90,4)	68,4 (49,6; 85,8)	*
Тропонин I, нг/мл	0,8 (0,3; 5,9)	1,2 (0,3; 7,3)	0,17
Миоглобин, нг/мл	153 (64,1; 421)	122 (58; 400)	0,28
ФВ по Симпсону, %	49,5 (45; 55)	47 (43; 52)	*
СДЛА, мм рт.ст.	26 (23; 31)	30 (25; 35)	*
На 3 день			
Нб, г/л	136,9 (126; 149)	129 (117; 140,2)	*
Leu*10 ⁹ /л	8,8 (7,4; 10,9)	8,5 (7; 10,6)	0,058
АЛТ, ед/л	40 (26; 58)	35 (23; 51)	*
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,2; 6,6)	6,05 (5,4; 7,6)	*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	95,1 (79,4; 103,3)	87,5 (69,7; 98,9)	*
ПТ по Квику, сек	86,8 (73,1; 95,4)	81,5 (71,2; 92,4)	*
Тропонин I, нг/мл	98 (19,6; 181)	90,1 (25,5; 181)	0,86
Миоглобин, нг/мл	494 (201; 1000)	323 (157; 732)	0,13
ФВ по Симпсону, %	49 (43; 54)	47 (42; 55)	0,35
СДЛА, мм рт.ст.	29 (26; 36)	34 (29; 41)	0,13

Примечание: * - уровень достоверности различий $p < 0,05$; Нб – гемоглобин, Leu – лейкоциты, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПТ – протромбин, ФВ – фракция выброса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

Решение о проведении тромболизиса (на 4% против 4,8%, $\chi^2=6,13$, $p<0,05$) и дальнейшем стентировании (на 7%, $\chi^2=4,45$, $p<0,05$) чаще принималось у пациентов среднего возраста. Подобное различие, вероятно, связано с меньшим числом сопутствующих заболеваний (СД, ГБ). В том числе, отмечена большая распространенность контраст-индуцированной нефропатии (КИН) у пациентов пожилого возраста со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-59 мл/мин/1,73м² на 3 день после проведения ЧКВ, однако, данный фактор не повлиял на летальные исходы в долгосрочном периоде ($p>0,05$).

Исходно при поступлении, среди пациентов пожилого возраста, по сравнению со средним, регистрировалось большее число пациентов с СД 2 типа (97 чел., против 58 чел., $\chi^2=20,4$, $p<0,05$), сниженной СКФ (30-59 мл/мин/1,73м² – 35 чел, против 12 чел., $\chi^2=11,1$ при $p=0,01$).

На II этапе исследования известна информация о 217 пациентах после ИМ (Таблица 3). В общей группе было зарегистрировано 97 случаев первичных сосудистых событий, включая ИМ (61 чел.), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) чаще по ишемическому типу – 19 чел. и с диагнозом НС – 15 чел.

Таблица 3 - Характеристика постгоспитального периода у пациентов после ИМпST

Показатели	Средний возраст 118 чел. n (%)	Пожилой возраст 99 чел. n (%)	χ^2
Повторные сосудистые события	46 (38,9)	50 (50,5)	2,89
Инфаркт миокарда	38 (32,2)	24 (24,2)	1,67
ОНМК	7 (5,9)	14 (14,1)	4,1*
Нестабильная стенокардия	0	12 (12,1)	15,1*
иАПФ	48 (40,7)	38 (38,4)	0,12
Ингибиторы рецепторов тромбоцитов P2Y ₁₂	24 (20,3)	20 (20,2)	0,001
Ацетилсалициловая кислота	76 (64,4)	66 (66,7)	0,12
Летальные исходы	20 (16,9)	13 (13,1)	0,61

Примечание: *-ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В процентном и численном соотношении больные среднего возраста с ИМпСТ, по сравнению с пожилыми чаще употребляли адреноблокаторы (селективные β_1 , β_2 и неселективные; 62 чел., против 50 чел., $\chi^2=0,089$), статины (64 чел., против 47 чел., $\chi^2=0,98$). Больные пожилого возраста, по сравнению со средним чаще принимали препараты с антиаритмическим эффектом – 12 чел. против 6 чел., $\chi^2=3,5$, $p=0,06$ (амиодарон, дигоксин, соталол), антикоагулянты – 6 чел. против 4 чел., $\chi^2=0,87$, $p=0,35$ (варфарин, дабигатран, ривароксабан), антагонисты кальция 21 чел. против 20 чел., $\chi^2=0,64$, $p=0,4$ (верапамил, дилтиазем, амлодипин).

В течение 7-летнего периода наблюдения пациенты среднего возраста с ИМпСТ обращались к участковому врачу минимум 2 раза, на плановую госпитализацию были направлены 126 чел. В первый год наблюдения зарегистрировано максимальное число сосудистых событий – 23 случая, к 3-4 году наблюдения – 13 случаев. Среди пациентов пожилого возраста с ИМпСТ пик сосудистых событий пришелся на первый год, однако отмечен постепенный спад числа повторных случаев сосудистых нарушений (число случаев от 1 до 5 лет: 23 - 11 – 9 – 4 - 2).

Прогноз пациентов среднего и пожилого возрастов в долгосрочном периоде.

За время наблюдения отмечено 33 летальных исхода. Большая часть зарегистрированных летальных исходов у пациентов среднего возраста приходится на 5-7 год наблюдения ($\chi^2=15,1$, $p<0,05$; Рисунок 1).

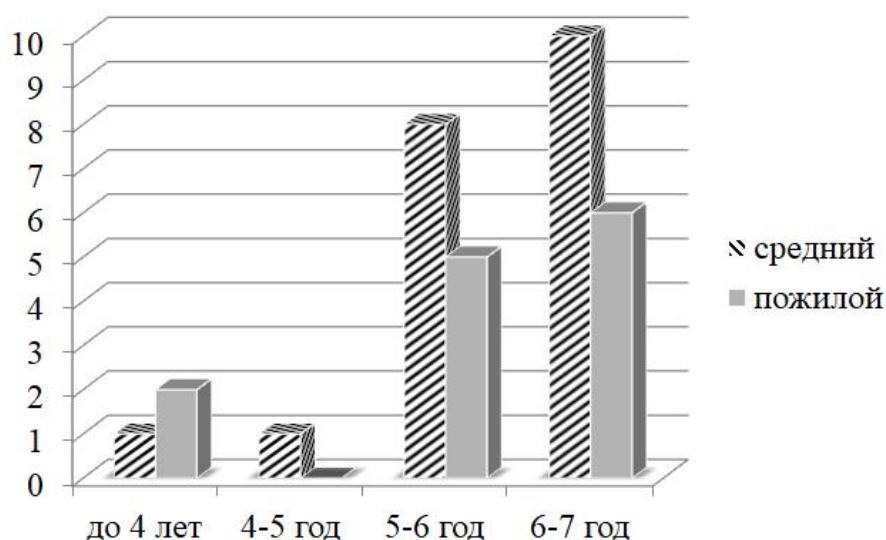


Рисунок 1 – Число летальных исходов в долгосрочном периоде после ИМпСТ.

Примечание: Данные представлены в количественном соотношении.

С помощью корреляционного анализа была выявлена связь лабораторных параметров при первом поступлении и в долгосрочном периоде. Значимыми оказались следующие параметры: гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, АЛТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин, мочевины, МНУП.

В качестве маркеров неблагоприятного исхода у пациентов среднего возраста с ИМпСТ при первом поступлении выступили значения лейкоцитов ниже $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (ОШ 0,87 (95% ДИ 0,74-1,023), $p=0,09$, глюкозы выше $8,1 \text{ ммоль/л}$ - ОШ 1,14 (95% ДИ 1,03-1,26), фибриногена ниже $3,4 \text{ г/л}$ (ОШ 0,62 [95% ДИ 0,39-0,96], $p=0,03$).

У пациентов пожилого возраста с ИМпСТ прогностическими факторами выступили: отсутствие проведения ЧКВ (ОШ 8,64 [95% ДИ 1,75-42,5]), уровень лейкоцитов менее $10,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (ОШ 0,78 [95% ДИ 0,62-0,99]), уровень тромбоцитов ниже $252 \cdot 10^6/\text{л}$ (ОШ 0,98 [95% ДИ 0,96-0,99]) и снижение ФВ ниже 47% (ОШ 0,9 [95% ДИ 0,83-0,98], $p=0,03$).

На основании полученных данных разработана прогностическая формула неблагоприятных событий. Формула включает в себя 4 параметра: отсутствие проведения ЧКВ при первом поступлении, отказ от приема ацетилсалициловой кислоты, наличие сосудистых событий и уровень лейкоцитов при поступлении.

Диапазон уровня лейкоцитов был взят на основании данных ROC-анализа, как наиболее чувствительный. За основу была взята регрессионная формула с зависящими от времени ковариатами, применяемая в анализе Кокса:

$$\square \quad h(t)=h_0(t)*\exp(\beta_1x_1+ \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \beta_4x_4), \quad (2)$$

где

$h_0(t)$ – базовая ошибка функции при наблюдении в 7 лет, равна 0,274;

$\square$ Константы $\exp \beta_1 = 1,343$, $\exp \beta_2 = -1,497$, $\exp \beta_3 = 1,63$, $\exp \beta_4 = -0,157$.

x_1 – наличие сосудистого события – 1, отсутствие – 0;

x_2 – употребление ацетилсалициловой кислоты – 1, отсутствие – 0;

x_3 – проведение ЧКВ = 0; без ЧКВ = 1.

x_4 – уровень лейкоцитов при первом поступлении.

Риск летальных исходов:

- ✓ Низкий – менее 0,017
- ✓ Умеренный риск - 0,018-0,068
- ✓ Высокий риск – 0,069 и выше

Таким образом, подставляя в формулу значения коэффициентов, нами предложена формула: Риск смерти в течение 7 лет = $0,274*EXP$ (наличие повторных сосудистых событий*1,343+отказ от приема ацетилсалициловой кислоты*1,497+отсутствие проведения ЧКВ*1,63+уровень лейкоцитов при первом поступлении*(-0,157) (3)

Предложенная формула показала свою эффективность наряду с известными шкалами риска неблагоприятных исходов – GRACE, TIMI II, РЕКОРД (Рисунок 2).

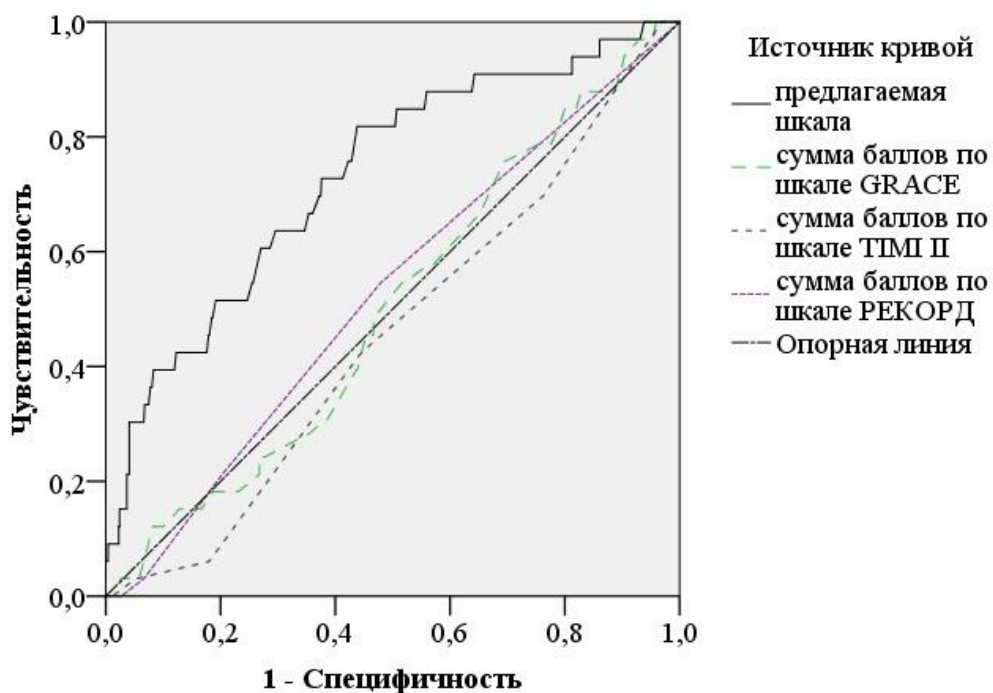


Рисунок 2 – Сравнительный ROC – анализ прогностических шкал

Предлагаемая формула наиболее чувствительна и специфична при значении 0,051 ($AUC = 730$), для шкалы GRACE значение AUC составило 0,501, для шкалы TIMI II – $AUC = 0,455$ и для шкалы РЕКОРД – $AUC = 0,526$.

Полученные нами коэффициенты ОШ позволили создать универсальную шкалу оценки летальных исходов у пациентов среднего и пожилого возрастов в отдаленном периоде после ИМпСТ (Таблица 4).

Таблица 4 - Шкала оценки риска летальных исходов у пациентов в отдаленном периоде после ИМпСТ.

Критерии		Баллы
Повторные сосудистые события (ОНМК, ИМ)		4
Отказ от приема ацетилсалициловой кислоты		1
Отсутствие ЧКВ		5
Число лейкоцитов - $8,5-10,5 \cdot 10^9/\text{л}$ при первом поступлении		1
Всего		
От 0 до 3 баллов	От 4 до 6 баллов	От 8 и более
Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Параметрам присвоено число баллов в соответствии с полученными отношениями шансов. Результаты также разделены на 3 степени риска.

ВЫВОДЫ

1. На догоспитальном этапе у пациентов среднего возраста с ИМпСТ на 3% чаще возникала фибрилляция желудочков и им на 4% чаще проводился тромболизис в сравнении с пациентами пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста на 8% чаще регистрировался сахарный диабет 2 типа ($p<0,05$).

2. У пациентов среднего возраста с ИМпСТ при поступлении в стационар были выше уровни лейкоцитов (на 6%), скорость клубочковой фильтрации (на 8 мл/мин/1,73м²) и фракция выброса левого желудочка (на 3%) в сравнении с пациентами пожилого возраста ($p<0,05$).

3. В отдаленном периоде после ИМпСТ пациенты пожилого возраста чаще на 12% и 7% соответственно госпитализировались по поводу нестабильной стенокардии и острого нарушения мозгового кровообращения в сравнении с пациентами среднего возраста ($p<0,05$). Выживаемость пациентов среднего возраста за 6 лет наблюдения составила 76%, пациентов пожилого возраста – 82%.

4. Разработана прогностическая шкала для пациентов ИМпСТ с включением 4 критериев: отсутствие проведения ЧКВ, уровень лейкоцитов при первом поступлении, отказ от приема ацетилсалициловой кислоты, повторные сосудистые события.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оценки риска летальных исходов у пациентов среднего и пожилого возраста в долгосрочном периоде после ИМпСТ рекомендуется использовать следующую формулу: Риск смерти в течение 7 лет = $0,274 \cdot \text{EXP}$ (наличие повторных сосудистых событий $\cdot 1,343$ + отказ от приема ацетилсалициловой

кислоты*1,497+отсутствие проведения ЧКВ*1,63+уровень лейкоцитов при первом поступлении*(-0,157). (4)

Риск летальных исходов:

- ✓ Низкий – менее 0,017
- ✓ Умеренный риск - 0,018-0,068
- ✓ Высокий риск – 0,069 и выше

Перспективы дальнейшей разработки темы

Остается актуальным влияние возраста на течение и прогноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в отдаленном периоде. Необходимо последующее проведение работы с увеличением выборочной совокупности, привлечением большего числа клинических баз, учетом дополнительных факторов риска развития неблагоприятных событий. Дальнейшее изучение лабораторных показателей при поступлении, в том числе маркеров воспаления, гипергликемии позволит с большей точностью определить группу пациентов высокого риска.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Время возникновения инфаркта миокарда, возраст больных и показатели коагуляции крови / А.С. Галявич, Р.А. Галяви, Э.Х. Харисова [и др.] // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2016. – С.417.
2. Гендерные различия при инфаркте миокарда при подъеме сегмента ST / А.С. Галявич, З.М. Галеева, Э.Х. Харисова [и др.] // Сборник тезисов IX Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии». – Москва, 2016. - С. 10
3. Фибрилляция предсердий как осложнение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: гендерные особенности / Э.Х. Харисова, З.М. Галеева,

А.С. Галявич [и др.]// Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017.- С.1041

4. **Гендерные различия течения инфаркта миокарда / Э.Х. Харисова, З.М. Галеева, А.С. Галявич [и др.] // Неотложная кардиология. – 2017. – №4. - С.35-40**

5. Фибрилляция предсердий как осложнение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: гендерные особенности биохимических показателей / Э.Х. Харисова, З.М. Галеева, А.С. Галявич [и др.] // Сборник тезисов Научно-практической конференции Приволжского федерального округа «Неотложная кардиология». – Казань, 2017. - №3. – С.49

6. Харисова Э.Х. Гендерные особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов после кардиогенного шока / Э.Х. Харисова, А.С. Галявич // Сборник тезисов 91 Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2017. – С.187.

7. Харисова Э.Х. Гендерные различия в течении и прогнозе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов пожилого возраста / Э.Х. Харисова, А.С. Галявич // Сборник тезисов 92 Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2018. – С.201.

8. Гендерные различия у пациентов инфарктом миокарда среднего и пожилого возрастов / Э.Х. Харисова, З.М. Галеева, А.С. Галявич [и др.]// Сборник тезисов «Российского национального конгресса кардиологов». – Москва, 2018. – С.797.

9. **Оценка отдаленного прогноза после инфаркта миокарда / Э.Х. Харисова, А.С. Галявич, З.М. Галеева [и др.]// Врач. - 2019. – Т.30, № 12. – С.14-17.**

10. Предикторная сила госпитальных параметров у пациентов с инфарктом миокарда в долгосрочном периоде с позиции гендера / Э.Х.

Харисова, А.С. Галявич, З.М. Галеева [и др.]// Сборник тезисов «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 224.

11. Прогностическая ценность атеросклероза коронарных артерий у пациентов инфарктом миокарда и сахарным диабетом в аспекте пол-возраст / Э.Х. Харисова, А.С. Галявич, З.М. Галеева [и др.]// Российский национальный конгресс кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С. 374.

12. **Харисова Э.Х. Влияние лабораторных параметров у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST различной локализации на долгосрочный прогноз / Э.Х. Харисова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 4. – С.110–115**

13. Харисова Э.Х. Прогноз пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST различной локализации / Э.Х. Харисова, А. Фахим // Сборник тезисов 93 Международной научно-практической конференции молодых ученых. – Казань, 2019. - С.970-971.

14. Do the gender differences in laboratory parameters in patients with MI with acute heart failure influence on outcomes? / A. Galyavich, Z.Galeeva, E.Harisova [et al.]// European Journal of Heart Failure. - 2017. – Vol.19 (Suppl.S1). – P.601.

Список сокращений.

АВ - атриовентрикулярный

БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ - доверительный интервал

иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

КИН – контраст-индуцированная нефропатия

ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый
МНУП – мозговой натрийуретический пептид
НС – нестабильная стенокардия
ОАК – общий анализ крови
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ — отношение шансов
ПТ - протромбин
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое артериальное давление в легочной артерии
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФП — фибрилляция предсердий
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
Х-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
Hb - гемоглобин
Leu - лейкоциты
МСНС - средняя концентрация гемоглобина в эритроците
RDW - ширины распределения эритроцитов