

На правах рукописи

Кривошапова Кристина Евгеньевна

**СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И ПРЕАСТЕНИИ КАК
ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У
ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
КОРОНАРНОГО РУСЛА**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Кемерово – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Панов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт медицинского образования, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой

Петрова Марина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Шварц Владимир Александрович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте: <http://kemcardio.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Закономерной тенденцией последних лет является прогрессирующее старение населения во всем мире. По данным Организации Объединённых Наций, в течение ближайших 30 лет ожидается стремительный рост числа лиц в старших возрастных группах [Wan H., 2016]. В связи с этим количество исследований в данной области неизменно увеличивается. Тем не менее, до сих пор остается много вопросов относительно причин развития, эффективных подходов к раннему выявлению, первичной и вторичной профилактике различных гериатрических синдромов.

Одним из наиболее актуальных, но при этом малоизученным, остается синдром старческой астении (ССА), или «хрупкость» («frailty») – «патологическое» старение организма, которое лежит в основе неблагоприятного прогноза данной категории пациентов. Основным препятствием для выявления «хрупкости» в популяционных исследованиях является отсутствие четких критериев диагностики ССА. Количество крупных исследований по изучению распространенности старческой астении мало не только из-за отсутствия «золотого» стандарта диагностики, но и социальных, расовых, культурных, региональных, политических и многих других различий, которые влияют на развитие, диагностику и течение ССА. Частота встречаемости старческой астении среди населения европейских стран в старших возрастных группах варьирует в широких пределах (от 20,0 до 52,6 %) в зависимости от ряда факторов [Guaraldi G., 2019], что свидетельствует о необходимости изучения распространенности ССА с учетом особенностей расовой, социальной, экологической и экономической структуры населения, проживающего на территории Российской Федерации.

На фоне повышения общей заболеваемости взрослого населения отмечается тенденция в сторону роста распространенности ишемической болезни сердца (ИБС). При этом по результатам последних клинических исследований, уровень смертности «хрупких» пациентов с ИБС значительно выше по сравнению с пациентами без ССА [Alegre O., 2018]. Особенно актуальна проблема «хрупкости» у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, поскольку таким пациентам довольно часто отказывают в оперативном вмешательстве.

В клинических исследованиях, посвященных изучению ССА как независимого предиктора неблагоприятного прогноза для пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, с применением различных подходов к диагностике старческой астении было выявлено, что индекс «хрупкости» может быть использован в качестве инструмента для скрининга пациентов с более высоким риском развития послеоперационных осложнений [Ali T. Z., 2018; Shinall Jr M. C., 2020]. В обзоре клинических исследований, посвященных изучению влияния степени выраженности ССА на прогноз пациентов после проведения хирургических вмешательств, были установлены статистически значимые корреляции между «хрупкостью» пациентов и более высокими показателями послеоперационных осложнений и летальности ($p < 0,0001$) [Hirpara D. H., 2018; McIsaac D. I., 2020]. Ряд ученых полагают, что разработка «золотого» стандарта диагностики ССА в предоперационном периоде может стать одним из наиболее чувствительных предикторов неблагоприятного прогноза и высокой смертности среди пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству.

В связи с этим настоящее диссертационное исследование является актуальным в отношении создания системы управления рисками развития осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, подвергающихся открытой реваскуляризации миокарда, с учетом оценки проявлений ССА.

Степень разработанности темы исследования

Первое упоминание термина «хрупкость» встречается в 1988 г. в работе Woodhouse K. и соавторов, при этом «хрупкий» пациент определяется как человек старше 65 лет, который нуждается в постоянной посторонней помощи. В 1989 г. Gillik M. R. с коллегами определили «хрупкость» как неспособность пожилого человека выжить без существенной помощи со стороны. Наиболее точное понятие ССА получил в 1992 г., благодаря Buchner D. M. и Wagner E. H. [Buchner D. M., Wagner E. H., 1992], как истощение физиологических резервов и невозможность организма адекватно отвечать на стрессовые воздействия. Затем существенный вклад в изучение проблемы «хрупкости» внесли два крупных ученых Fried L. P. и Rockwood K. Гериатр Fried L. P. совместно с коллегами впервые разработала фенотипическую модель «хрупкости» на основании результатов когортного исследования Cardiovascular Health Study [Fried L. P., 1991]. Данный подход широко применяется в различных клинических исследованиях до сих пор, но из-за трудоемкости не используется

в реальной клинической практике. Другая модель развития ССА – модель накопления «дефицитов», или индекса старческой астении, была разработана Rockwood К. и соавторами на основании результатов исследования Canadian Study of Health and Aging, которая показала свою эффективность, но также редко используется в клинической практике ввиду трудоемкости [Mitnitski A. B., 2001].

Впервые о важной роли старческой астении в развитии осложнений и неблагоприятных исходов для пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, было заявлено канадскими учеными под руководством Lee D. H., практически в это же время Afilalo Jonathan с коллегами провел аналогичную работу по изучению влияния ССА на прогноз пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, с учетом различных диагностических подходов [Lee D. H., 2010; Sundermann S., 2014; Afilalo J., 2016]. Несмотря на увеличение числа зарубежных исследований в этой области, поиск «золотого» стандарта для диагностики старческой астении, которая может быть одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза и высокой смертности среди пациентов с ИБС, в том числе подвергающихся оперативному вмешательству, до сих пор продолжается.

Цель исследования

Определить роль старческой астении в реализации неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла, подвергающихся открытой реваскуляризации миокарда, а также осуществить поиск наиболее чувствительного и специфичного способа диагностики синдрома старческой астении.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ частоты выявления преастении и синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом нескольких диагностических подходов.

2. Оценить связь преастении и синдрома старческой астении с половозрастными особенностями, местом проживания (город или село), социально-экономическими факторами, а также традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензией, гипергликемией, физической активностью) у пациентов со стабильной формой

ишемической болезни сердца, подвергающихся коронарному шунтированию, в зависимости от различных подходов к диагностике «хрупкости».

3. Провести анализ возможных биологических коррелятов преастении и синдрома старческой астении (кальцитонин, миостатин, лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли-альфа, С-реактивный белок, интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 и др.), а также изучить их диагностическую и прогностическую ценность у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию.

4. Провести оценку влияния преастении и синдрома старческой астении на риск развития различных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования (ишемические, геморрагические, инфекционные) в зависимости от различных подходов к диагностике «хрупкости».

5. Оценить клиническую безопасность и эффективность ранней физической реабилитации «хрупких» пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию.

6. По данным однолетнего и трехлетнего наблюдения оценить влияние преастении и синдрома старческой астении на частоту развития сердечно-сосудистых событий после прямой реваскуляризации миокарда (возврат клиники стенокардии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, декомпенсация хронической сердечной недостаточности) в зависимости от различных подходов к диагностике «хрупкости».

7. Выявить наиболее чувствительный и специфичный способ диагностики старческой астении у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца (модифицированные критерии Fried L. P., клиническая шкала «хрупкости», опросник «Возраст не помеха», диагностический алгоритм из российских рекомендаций по старческой астении, опросник «PRISMA-7», индекс «хрупкости» mFI-5).

8. По данным трехлетнего наблюдения оценить динамику течения преастении и синдрома старческой астении в зависимости от различных критериев диагностики старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения прямой реваскуляризации миокарда.

Научная новизна исследования

В результате настоящего исследования впервые на модели пациентов с ишемической болезнью сердца, требующих проведения кардиохирургического

вмешательства, изучена эффективность использования различных подходов к выявлению преаестении и синдрома старческой астении. Так, распространённость синдрома старческой астении среди пациентов с ишемической болезнью сердца, с учетом нескольких диагностических подходов, варьирует в широких пределах – от 19,1 до 71,6 %, преаестения встречается не менее часто – от 15,0 до 58,2 %.

Впервые показан фенотип «хрупкого» пациента с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла, который представлен курящими мужчинами пожилого возраста с низким уровнем физической активности, с длительным анамнезом артериальной гипертензии, с наличием перенесенного ранее инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, проявлениями мультифокального атеросклероза и сахарного диабета, наличием в анамнезе язвенной болезни желудка.

Впервые обнаружено, что старческая астения, скринированная с помощью различных диагностических подходов, у пациентов с ишемической болезнью сердца ассоциируется с активацией воспаления и костно-мышечным ремоделированием, что отражается в изменении концентрации в сыворотке крови таких биологических маркеров, как ИЛ-1, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарный хемотаксический протеин 1, миостатин и кальцитонин.

Получены новые знания о том, что «хрупкие» пациенты с ишемической болезнью сердца, требующие проведения кардиохирургического вмешательства, подвержены более высокому риску развития осложнений и неблагоприятных исходов на раннем и отдаленном периоде наблюдения. При этом впервые доказана высокая прогностическая значимость в отношении наступления летального исхода после проведения коронарного шунтирования для старческой астении, выявленной с помощью опросника «PRISMA-7» и повышенного уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца в предоперационном периоде, как на госпитальном, так и на отдаленном этапе наблюдения.

Впервые установлено, что прогрессирование патологического старения у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования составляет 5,0–10,0 % по сравнению с исходными данными.

Теоретическая значимость

На модели пациентов с ИБС, требующих проведения кардиохирургического вмешательства, показана эффективность использования различных подходов к выявлению преаестении и ССА.

Определена высокая вариабельность частоты встречаемости старческой астении среди пациентов с ИБС с учетом российских и зарубежных диагностических подходов.

Установлены значимые ассоциации более выраженного воспалительного статуса и костно-мышечного ремоделирования с проявлениями «хрупкости» среди пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

Подтверждена важная прогностическая роль ССА в развитии неблагоприятных исходов для пациентов с ИБС, требующих проведения кардиохирургического вмешательства.

Практическая значимость

Представлен многоликий портрет «хрупкого» пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

Установлено, что пациенты с ИБС должны участвовать в скрининге на наличие преаестении и ССА в рутинной клинической практике. При этом пациенты с ИБС, требующие проведения кардиохирургического вмешательства, должны проходить оценку биологического возраста для дальнейшего применения расширенных профилактических мер в периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) с целью снижения показателей ранней и отдаленной послеоперационной смертности.

Использование в послеоперационном периоде КШ ранней физической реабилитации у «хрупких» пациентов безопасно и ассоциировано со снижением частоты развития осложнений на госпитальном этапе наблюдения.

Определена необходимость динамического наблюдения за пациентами с ИБС после проведения хирургического вмешательства с позиции высокой вероятности прогрессирования старческой астении.

Внедрение результатов исследования

Положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в клиническую практику амбулаторных и стационарных подразделений федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово),

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. академика Л. С. Барбараша» (г. Кемерово), бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер» (г. Омск).

Полученные данные используются при обучении студентов, ординаторов, аспирантов и врачей на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Кемерово) и в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово).

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационного исследования, используются в развитии нового научного направления по изучению патофизиологических особенностей формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения организма на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) в рамках гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 от 13.05.2022 г.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные работы российских и зарубежных авторов по изучению распространенности старческой астении с помощью различных подходов к диагностике «хрупкости» и ее роли в прогнозе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Для решения поставленных задач применялись клинические, лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования среди 387 пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, нуждающихся в проведении открытой реваскуляризации миокарда.

Изучаемое в данной работе явление – ССА у пациентов с ИБС, проживающих в крупном промышленном регионе Сибири.

Объект исследования – пациенты с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, поступившие для планового проведения КШ, в возрасте от

45 лет, период наблюдения: с 2018 по 2022 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространённость синдрома старческой астении среди пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла с учетом различных диагностических подходов варьирует в широких пределах – от 19,1 до 71,6 %, преастения встречается не менее часто – от 15,0 до 58,2 %. «Хрупкие» пациенты с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла наиболее часто представлены курящими мужчинами пожилого возраста с низким уровнем физической активности, с длительным анамнезом артериальной гипертензии, с наличием перенесенного ранее инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, проявлениями мультифокального атеросклероза и сахарного диабета, наличием в анамнезе язвенной болезни желудка.

2. Пациенты с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении характеризуются более выраженным воспалительным статусом, оценённым с помощью таких биологических маркеров, как ИЛ-1, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарный хемотаксический протеин 1, и костно-мышечным ремоделированием – кальцитонин, миостатин по сравнению с пациентами без старческой астении.

3. Наличие синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию, является независимым предиктором неблагоприятного прогноза как на госпитальном, так и на отдаленном этапе наблюдения. Использование ранней физической реабилитации безопасно и эффективно в отношении снижения риска развития госпитальных осложнений среди «хрупких» пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся хирургическому вмешательству.

4. Старческая астения, выявленная с помощью опросника «PRISMA-7» и высокого уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца, в предоперационном периоде коронарного шунтирования, обладает высокой прогностической чувствительностью и специфичностью в отношении риска развития летального исхода на госпитальном и отдаленном этапе наблюдения.

5. Прогрессирование синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение трех лет после проведения планового

коронарного шунтирования составляет от 5,0 до 10,0 %, при этом значимые различия получены только для опросника «PRISMA-7».

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной мощностью выборки (1 470 человек), использованием современных и адекватных методов инструментального и лабораторного исследования, непосредственным участием автора во всех этапах исследования, включая сбор первичных данных и их анализ, а также использование адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Европейском конгрессе кардиологов «The Digital Experience» – 2020 г. (онлайн), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020; Санкт-Петербург, 2021; Казань, 2022; Санкт-Петербург, 2024), IX Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2020), Европейском конгрессе кардиологов «Save The Date» – 2021 г. (онлайн), IX Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» (Новосибирск, 2021), XXIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2022), Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2023), Юбилейном X Форуме молодых кардиологов РКО «Движение вверх» (Кемерово, 2023), X Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (Иркутск, 2023), XIII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2023), Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2024), Международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2024).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 научные работы, из них 24 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени, одна статья в зарубежном журнале, соответствующему квантилю Q1, получено свидетельство

о государственной регистрации базы данных, изданы одни методические рекомендации, утвержденные департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области, опубликована глава в монографии, пять работ являются материалами конференций и конгрессов.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 287 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 84 таблицы и 18 рисунков. Библиографический указатель включает в себя 297 источников, из них 266 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автором лично был разработан дизайн исследования, проведен анализ данных литературы по изучаемой теме, произведен набор материала, его статистическая обработка и анализ полученных результатов, а также написание научных статей, тезисов, методических рекомендаций, базы ЭВМ и диссертационной работы. Автор принимал непосредственное участие в осмотре, обследовании и анкетировании пациентов, а также создании электронной базы данных совместно с врачом-кардиологом отделения неотложной кардиологии № 3 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша», канд. мед. наук Вегнер Е. А.

Автор выражает благодарность зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, д-ру мед. наук Баздыреву Е. Д., зав. лабораторией исследований гомеостаза, д-ру мед. наук, профессору РАН Груздевой О. В. за консультативную помощь.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Регистровое одноцентровое исследование проведено на базе кардиологического и кардиохирургического отделений федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено

локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол от 12.02.2018 № 17). В исследование первоначально было включено 1 470 пациентов со стабильной формой ИБС, поступивших в кардиологическое отделение ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) с 2018 по 2019 гг. для проведения планового первичного КШ. С учетом всех критериев включения и исключения в окончательный анализ вошло 387 пациентов.

Критерии включения пациентов в исследование: согласие пациента на проведение исследования; планируемое КШ с использованием искусственного кровообращения (ИК); отсутствие критериев исключения.

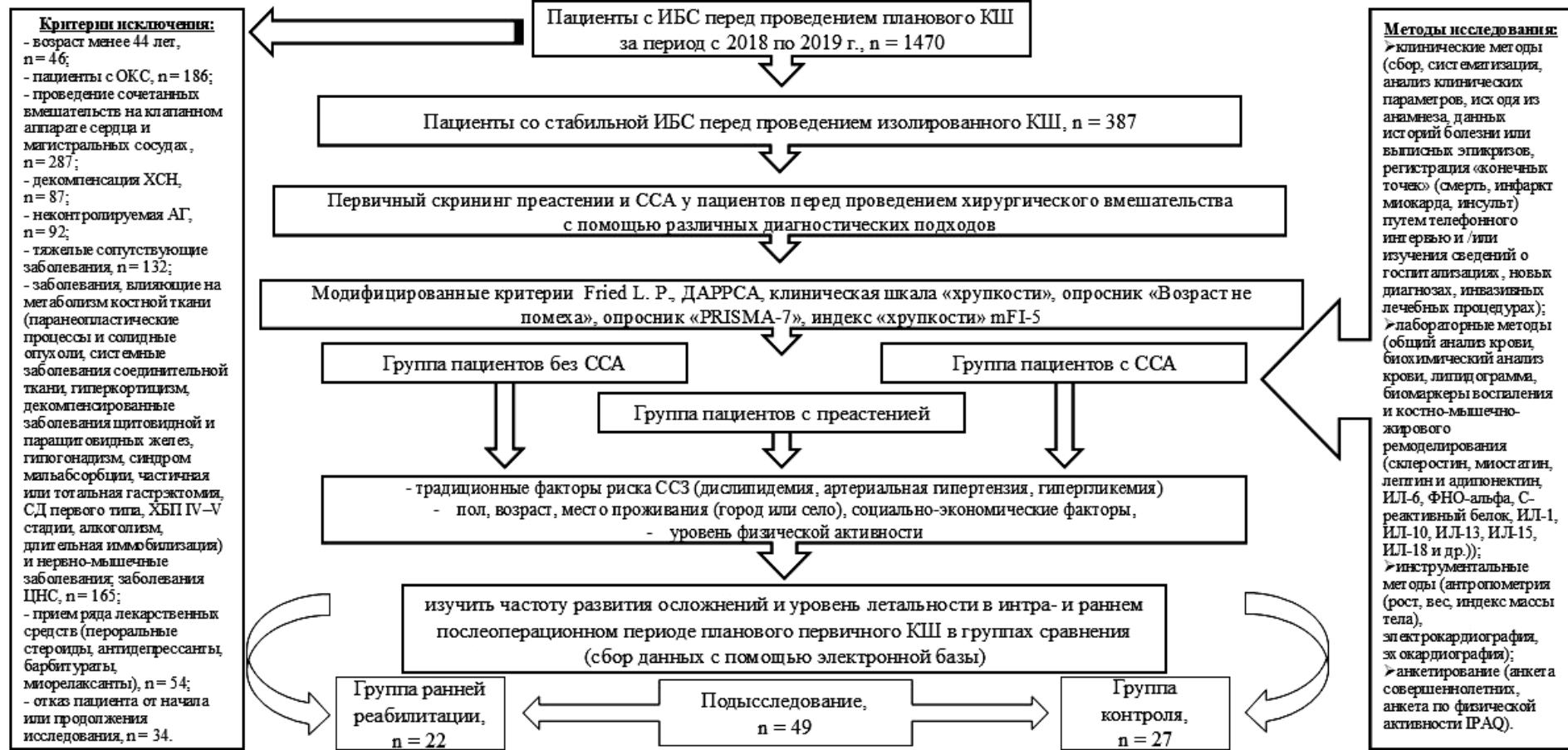
Критерии исключения пациентов из исследования: возраст менее 44 лет; нервно-мышечные заболевания; IV функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения; IV ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН); неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); сочетание ИБС и клапанных пороков сердца даже при условии отсутствия хирургической коррекции; проведение сочетанных вмешательств на клапанном аппарате сердца/магистральных сосудах; КШ в анамнезе; наличие у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний, ухудшающих психический и соматический статус; черепно-мозговые травмы; неспособность понять и (или) выполнить процедуры протокола исследования; отказ (отзыв согласия) от участия в исследовании.

Средний возраст изучаемой выборки составил 65 [59–69] лет, при этом большинство (73,1 %) пациентов были мужского пола. Представители изучаемой популяции наиболее часто исходно имели I–II ФК стенокардии (80,4 %) и I–II ФК ХСН по NYHA (91,7 %). По данным амбулаторных карт, АГ встречалась практически у всех пациентов (83,5 %). Четверть пациентов имели в анамнезе сахарный диабет (СД) 2 типа (25,3 %). Не менее часто среди пациентов изучаемой выборки встречались заболевания артерий нижних конечностей (32,0 %), при этом частота выявления атеросклероза брахиоцефальных артерий (АБЦА) была выше в два раза (59,9 %). В большинстве случаев АБЦА поражение брахиоцефальных сосудов было гемодинамически не значимое или имелось их «пограничное» стенозирование, требующее контроля с помощью ультразвукового исследования и динамического наблюдения у ангионевролога. У 27,0 % пациентов было запланировано проведение каротидной эндартерэктомии вторым этапом.

Все пациенты, включенные в исследование, подверглись операции КШ с использованием ИК согласно стандартным протоколам, принятым в учреждении. Проводилась оценка развития осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ в зависимости от различных подходов к диагностике преаестении и ССА в предоперационном периоде. Через один год и три года повторно был проведен анализ конечных точек (возврат клиники стенокардии, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), ишемический инсульт, декомпенсация ХСН и АГ, нарушения ритма, смертельные исходы, госпитализации в стационар по различным причинам) в зависимости от различных подходов к выявлению «хрупкости», а также оценка динамики преаестении и ССА (рисунок 1).

Методы диагностики преаестении и синдрома старческой астении. В настоящем исследовании диагностика преаестении и ССА проводилась с помощью шести различных подходов. Для первичного скрининга преаестении и старческой астении был использован опросник «Возраст не помеха». Тем пациентам, которые набрали по опроснику «Возраст не помеха» от 3 до 4 баллов, дополнительно выполнялась краткая батарея тестов физического функционирования и/или динамометрия, тестирование по опроснику «Мини-Ког», согласно диагностическому алгоритму из российских рекомендаций по старческой астении (ДАРРСА). Мышечный компонент оценивался с помощью кистевой динамометрии, которая осуществлялась с использованием механического динамометра. Критерии низкой силы сжатия определялись в зависимости от пола и индекса массы тела пациентов [Ткачева О. Н., 2020].

Затем был применен европейский опросник «PRISMA-7» [Raïche M., 2008] и клиническая шкала «хрупкости» [Rockwood K., 2005]. Данная шкала разделяет пациентов на семь категорий в зависимости от клинической картины: лица с сохранным здоровьем, без ограничений в физической активности; пациенты с хорошим здоровьем, у которых есть заболевания в неактивной фазе; пациенты с хорошим здоровьем и успешно пролеченными хроническими заболеваниями; «прехрупкие» пациенты; легкая степень старческой астении; умеренно «хрупкие» пациенты; крайне «хрупкие» пациенты. Также в настоящем исследовании для диагностики старческой астении использовались пять критериев фенотипа «хрупкости», которые были разработаны американским врачом-гериатром и эпидемиологом Fried L. P. [Fried L. P., 2001] и модифицированный индекс «хрупкости» – mFI-5 [Luo J., 2021].



Второй этап (через 1 год)

- оценить влияние преастиении и ССА на частоту развития сердечно-сосудистых событий после прямой реваскуляризации миокарда (возврат клиники стенокардии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, декомпенсация хронической сердечной недостаточности)

Третий этап (через 3 года)

- оценить влияние преастиении и ССА на частоту развития сердечно-сосудистых событий после прямой реваскуляризации миокарда (возврат клиники стенокардии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, декомпенсация хронической сердечной недостаточности)
- оценить динамику течения преастиении и ССА в зависимости от различных критериев диагностики старческой астении и уровня физической активности у пациентов с ИБС после проведения прямой реваскуляризации миокарда

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Биомаркеры воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. С помощью иммуноферментного анализа была определена концентрация биологических маркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови 88 пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в предоперационном периоде КШ.

В результате проведенного анализа было выявлено, что пациенты изучаемой выборки имели более высокую концентрацию в сыворотке крови ИЛ-1 (3,40 [2,94–4,21] пг/мл), ИЛ-13 (11,53 [2,70–44,19] пг/мл), ИЛ-15 (246,00 [27,86–913,60] пг/мл), ИЛ-18 (115,06 [82,62–164,56] пг/мл), фактор некроза опухоли-альфа (2,92 [0,39–11,64] пг/мл), моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1) (162,47 [87,51–208,10] пг/мл), лептина (12,34 [2,96–20,35] нг/мл), фактор роста фибробластов 21 (89,75 [24,55–423,72] пг/мл) и миостатина (7,76 [5,47–10,27] нг/мл) по сравнению со средними значениями данных показателей среди условно здоровых лиц в ранее проведенных исследованиях. При этом уровень таких биологических маркеров, как ИЛ-1 β (0,62 [0,37–3,82] пг/мл), ИЛ-10 (2,41 [2,08–3,22] пг/мл), костный морфогенетический белок 2 (41,27 [35,74–51,34] пг/мл), N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) (16,38 [12,95–21,91] нг/мл), остеоопонтин (6,29 [5,43–7,07] нг/мл) и остеокальцин (9,57 [5,72–12,32] нг/мл), в сыворотке крови пациентов с ИБС имел отрицательную динамику в сравнении со средними значениями данных показателей среди условно здоровых лиц в ранее проведенных исследованиях. Уровень остальных биологических маркеров в сыворотке крови пациентов изучаемой выборки был в пределах нормальных значений.

Статистические методы исследования. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA – 10.0 (разработчик «StatSoft.Inc»), «IBM SPSS Statistics v.26» (разработчик «IBM Corporation»).

Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (n (%)). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q₁–Q₃]).

Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для двух независимых групп применялся критерий хи-квадрат Пирсона, для трех и более независимых групп – критерий хи-квадрат Пирсона с

поправкой Йейтса. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни. Для сравнения трех независимых групп по количественному признаку использовался критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Холма – Бонферрони или критерий Даннета.

Прогностические модели были построены с помощью бинарной логистической регрессии с применением метода обратного пошагового исключения переменных (метод Вальда). Для оценки диагностической эффективности прогностических моделей, а также определения оптимального значения порога классификации применялся ROC-анализ. Качество прогностической модели оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95 % доверительный интервал (ДИ) и уровня статистической значимости.

При использовании деревьев классификации был выбран метод случайных деревьев (Random forests) и оценивалась значимость предикторов в процессе классификации. Для каждой из анализируемых независимых переменных устанавливался ранг ее значимости по 100-балльной шкале (0 соответствовал низкой значимости, а 100 – высокой).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $\leq 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

По результатам проведенного исследования, распространённость «хрупкости» среди пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с учетом шести диагностических подходов варьировала в широких пределах – от 19,1 до 71,6 %.

При проведении первичного скрининга старческой астении с помощью опросника «Возраст не помеха» изучаемая выборка была разделена на три группы с учетом алгоритма, представленного в российских рекомендациях по старческой астении [Ткачева О. Н., 2020]. В группу пациентов без ССА вошло 88 человек (22,7 %), в группе с преастенией оказалась большая часть изучаемой

выборки – 225 человек (58,2 %), пациенты с ССА составили 74 человека (19,1 %). Затем тем пациентам, которые набрали по опроснику «Возраст не помеха» от 3 до 4 баллов, дополнительно выполнялась краткая батарея тестов физического функционирования и/или динамометрия, тестирование по опроснику «Мини-Ког». Таким образом, из группы пациентов с преаестенией большая часть пациентов перешла в группу условно здоровых лиц и составила 48,3 % (187 человек), ССА был выявлен в 36,7 % случаев (142 человека), преаестения подтвердилась лишь среди 15,0 % пациентов (58 человек).

По данным анализа, проведенного с помощью опросника «PRISMA-7», в изучаемой выборке 22,5 % (87 человек) пациентов относились к категории «хрупких».

На основании клинической шкалы «хрупкости» было выделено четыре категории пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. Так, по результатам проведенного исследования к пациентам с хорошим здоровьем и успешно пролеченными хроническими заболеваниями относилось всего лишь 19,4 % пациентов (75 человек) изучаемой выборки. К категории пациентов, которые не являются откровенно зависимыми от посторонней помощи, но обычно жалуются на «заторможенность» или наличие симптомов какого-либо заболевания, относилось 10,1 % (39 человек). Легкая степень старческой астении была выявлена среди 44,5 % пациентов изучаемой выборки (172 человека). Четверть пациентов с ИБС были отнесены к категории умеренно «хрупких» пациентов (101 человек – 26,1 %).

В изучаемой выборке пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, по критериям Fried L. P., 42,4 % пациентов (164 человека) вошли в категорию «прехрупких», 32,3 % (125 человек) оказались «хрупкими», 25,3 % (98 человек) не имели признаков «хрупкости».

Для выявления «хрупкости» в настоящем исследовании был использован модифицированный индекс «хрупкости» – mFI-5, который включает АГ, СД, застойную сердечную недостаточность (СН) в течение 30 дней до проведения хирургического вмешательства, хроническую обструктивную болезнь легких и снижение функционального статуса пациента [Luo J., 2021]. Учитывая высокий уровень коморбидности изучаемой когорты пациентов, был получен высокий процент распространенности ССА по данному индексу – 71,6 % (277 человек).

Таким образом, пациенты с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла имеют различную частоту выявления преаестения и ССА в зависимости от диагностических подходов (преаестения – от 15,0 до 58,2 %, ССА – от 19,1 до 71,6 %).

ССА – от 19,1 до 71,6 %). По данным ранее проведенных исследований, распространенность ССА у пожилых пациентов с ИБС также зависит во многом от используемого для выявления «хрупкости» инструмента. Так, в нашем исследовании распространенность «прехрупкости» и «хрупкости» среди пациентов изучаемой выборки с учетом критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P., как наиболее часто используемого в зарубежных исследованиях диагностического подхода, достаточно высока – 42,4 и 32,3 % соответственно. Результаты, полученные в ходе проведения данного исследования, подтверждают высокую частоту встречаемости ССА среди пациентов пожилого и старческого возраста с ранее установленным диагнозом ИБС.

Связь синдрома старческой астении с частотой традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца

Следующей задачей исследования стало изучение ассоциаций между старческой астенией и факторами сердечно-сосудистого риска, а также клиническими характеристиками пациентов изучаемой выборки. Значимого влияния таких социально-экономических факторов, как семейное положение, место проживания, уровень образования и дохода на распространенность преастении и ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных способов диагностики «хрупкости» обнаружено не было. Полученные результаты могут быть связаны с единообразными особенностями социально-экономического статуса пациентов пожилого возраста, которые были включены в анализ. Как и ожидалось, в настоящем исследовании было выявлено, что наличие ССА у пациентов с ИБС ассоциировано с низким уровнем физической активности.

Для оценки роли изучаемых факторов риска в диагностике ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла дополнительно был проведен классификационный анализ. Так, при применении опросника «Возраст не помеха» наиболее высокий ранг значимости получили – возраст (100), наличие АБЦА (82) и высокая частота потребления табачной продукции (70); многоступенчатого ДАРРСА – возраст (100), высокая частота потребления табачной продукции (89); опросника «PRISMA-7» – постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (100), язвенная болезнь желудка в анамнезе (81), АГ (70); критериев «хрупкости» Fried L. P. – ЧКВ в анамнезе (100), мужской пол (75); индекса «хрупкости» mFI-5 – АГ (100) (рисунок 2).

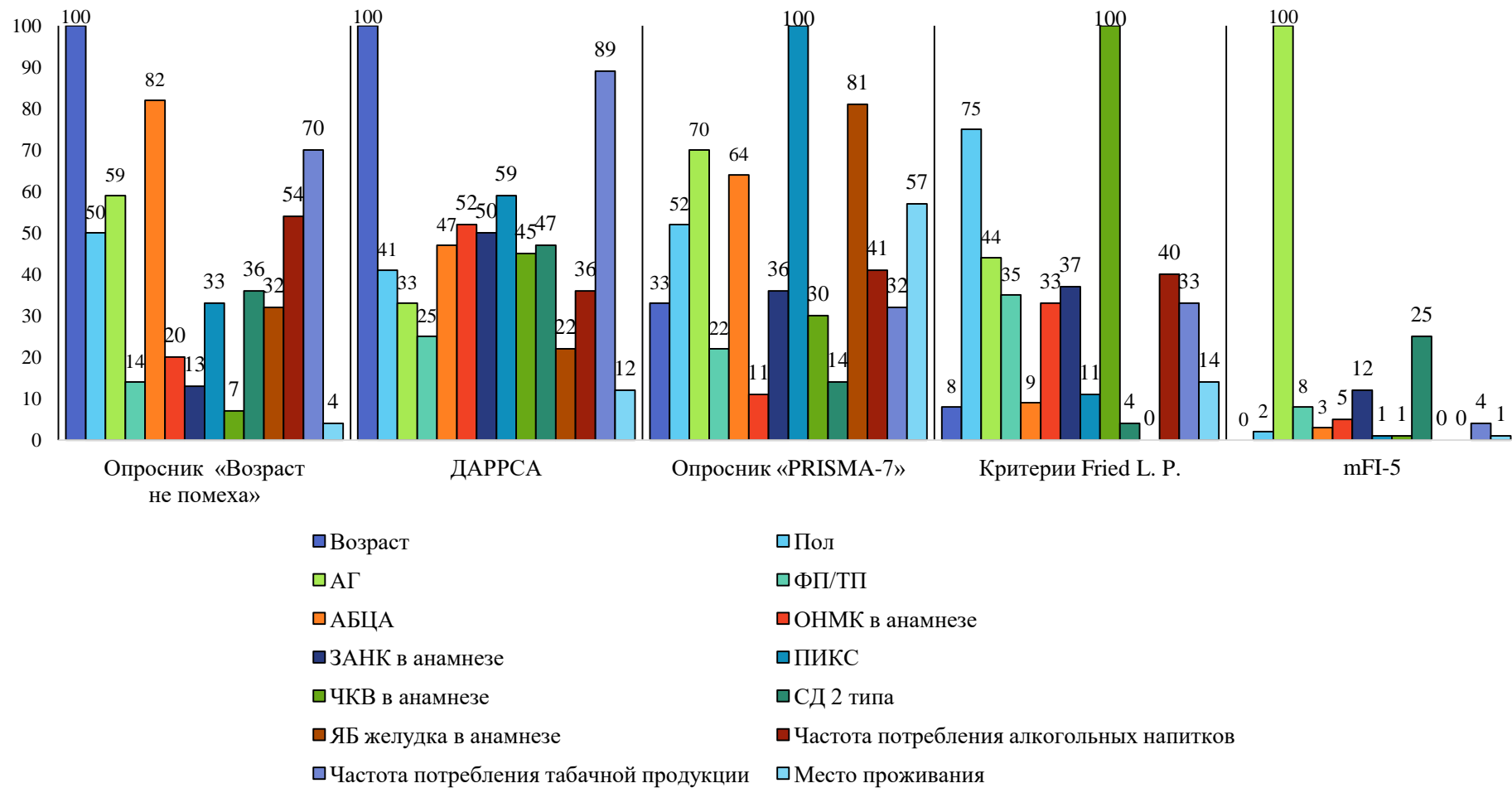


Рисунок 2 – Ранги значимости вклада изучаемых факторов риска в развитие синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца

Клиническая шкала «хрупкости» при проведении данного анализа не позволила выявить значимых различий в группах сравнения. Выявление у пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла по нескольким диагностическим шкалам «хрупкости» таких факторов риска, как пожилой и старческий возраст (100), АГ (100), высокая частота потребления табачной продукции (89) определяло наличие ССА.

Фенотип «хрупкого» пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла был представлен курящими мужчинами пожилого возраста с низким уровнем физической активности, с длительным анамнезом АГ, с наличием перенесенного ранее инфаркта миокарда и ЧКВ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), проявлениями мультифокального атеросклероза и СД, наличием в анамнезе язвенной болезни желудка. Таким образом, согласно данным проведенного исследования «хрупкие» пациенты обладают более высоким уровнем коморбидности.

Патофизиологические особенности развития синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца

В рамках следующей задачи исследования был проведен анализ концентрации биомаркеров воспаления в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных подходов к диагностике ССА. Использование опросника «Возраст не помеха» показало, что «хрупкие» пациенты с ИБС имеют более высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (1,39 [0,85–2,12] мг/л) и ИЛ-18 (138,94 [98,38–182,34] пг/мл) в сыворотке крови, в отличие от пациентов без ССА ($p = 0,042$, $p = 0,015$, $p = 0,038$ соответственно). При применении опросника «PRISMA-7» также был выявлен более высокий уровень ИЛ-18 (131,94 [96,65–171,40] пг/мл, $p = 0,041$) в сыворотке крови «хрупких» пациентов изучаемой выборки. Уровень ИЛ-1 (3,76 [3,21–4,21] пг/мл, $p = 0,028$) в сыворотке крови пациентов с ИБС и старческой астенией, по критериям Fried L. P., значимо выше, чем среди пациентов без ССА. Использование клинической шкалы «хрупкости» показало, что «хрупкие» пациенты с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла имеют более высокий уровень ИЛ-15 (477,00 [75,00–1004,62] пг/мл, $p = 0,032$) в сыворотке крови, в отличие от пациентов без ССА. Анализ концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-13, фактора некроза опухоли-альфа, MCP-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в группах сравнения не показал значимых различий.

Затем был проведен анализ концентрации биомаркеров костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных подходов к диагностике ССА. В результате данного анализа использование критериев «хрупкости» Fried L. P. показало, что «хрупкие» пациенты с ИБС имеют более низкий уровень кальцитонина (17,23 [16,05–18,94] пг/мл, $p = 0,027$) в сыворотке крови, в отличие от пациентов без старческой астении. А также был обнаружен более высокий уровень миостатина (9,28 [7,53–11,22] нг/мл, $p = 0,038$) в сыворотке крови у пациентов с ИБС и ССА при применении модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5. Анализ концентрации лептина, адипонектина, костный морфогенетический белок 2, фактор роста фибробластов 21, общего 25-ОН витамина D, склеростина, остеокальцина, P1NP, остеопонтин, инсулиноподобный фактор роста 1, пиридинолин в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в группах, сформированных на основании различных диагностических подходов к выявлению ССА, не показал значимых различий.

Про проведении анализа для выявления ассоциаций со старческой астенией концентрации всех изучаемых биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, учитывая возраст и различные подходы к диагностике ССА, в результате которого наиболее высокие ранги значимости при применении опросника «Возраст не помеха» получил – возраст (100); многоступенчатого ДАРРСА – возраст (90), адипонектин (100); опросника «PRISMA-7» – возраст (71), пиридинолин (83), MCP-1 (100); критериев «хрупкости» Fried L. P. – ИЛ-13 (89), ИЛ-15 (100); клинической шкалы «хрупкости» – адипонектин (100); индекса «хрупкости» mFI-5 – возраст (79), ИЛ-18 (80), костный морфогенетический белок 2 (100) (рисунок 3).

При этом крайне низкие ранги значимости для возраста пациентов изучаемой выборки были установлены при использовании критериев «хрупкости» Fried L. P. (7) и клинической шкалы «хрупкости» (25).

Подводя итог представленным данным, можно сделать вывод о том, что старческая астения, выявленная с помощью различных диагностических подходов, в первую очередь ассоциируется с такими биомаркерами воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования, как ИЛ-13 (89), ИЛ-15 (100), ИЛ-18 (100), MCP-1 (100), адипонектин (100), с учетом возраста пациентов с ИБС.

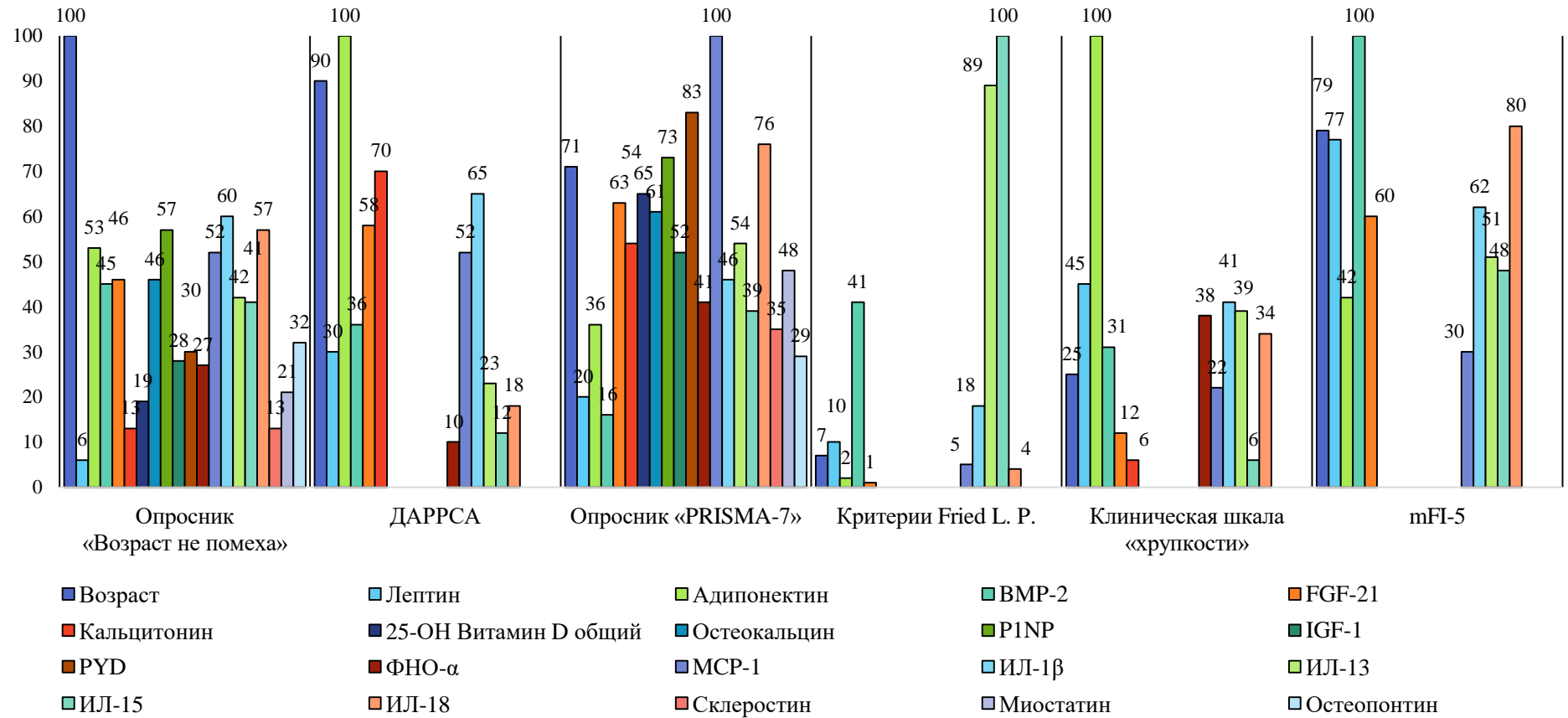


Рисунок 3 – Ассоциации всех изучаемых биомаркеров (ранги значимости) с синдромом старческой астении с учетом возраста в зависимости от различных диагностических подходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

Оценка роли старческой астении в развитии осложнений и неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде

Следующей задачей настоящего исследования стало изучение роли старческой астении в развитии осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ у пациентов с ИБС.

Первичное плановое КШ проводилось с использованием ИК согласно стандартным протоколам. Забор внутренних грудных артерий и венозных шунтов осуществлялся по стандартным методикам. После пережатия аорты производилась антеградная либо ретроградная кардиоплегия. При достижении стабильных гемодинамических показателей проводилась экстубация пациентов в отделении анестезиологии и реанимации ФГБНУ «НИИ КПССЗ». Сравнительный анализ длительности операции и ИК, времени пережатия аорты, минимальной бесперфузионной температуры тела, количества шунтов, объёма кровопотери в первые сутки после проведения КШ, проведённый в зависимости от различных подходов к диагностике ССА, не выявил значимых различий в группах сравнения.

Среди «хрупких» пациентов, скринированных с помощью опросника «Возраст не помеха», в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ, значимо чаще развивались пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), СН с длительной инотропной поддержкой, летальные исходы и комбинированная конечная точка (ККТ). Частота развития пароксизмов ФП, ОНМК, летальных исходов, ККТ в группе пациентов с ССА, полученных при использовании опросника «PRISMA-7», была значимо выше по сравнению с пациентами без ССА. Клиническая шкала «хрупкости» показала, что значимо чаще среди пациентов с различными проявлениями старческой астении встречались пароксизмы ФП и СН с длительной инотропной поддержкой. При применении ДАРРСА и критериев «хрупкости» Fried L. P. не было выявлено ни одного значимого различия в группах сравнения по числу осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ.

Таким образом, «хрупкие» пациенты с ИБС подвержены более высокому риску развития осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ, по данным проведенного анализа (рисунок 4).

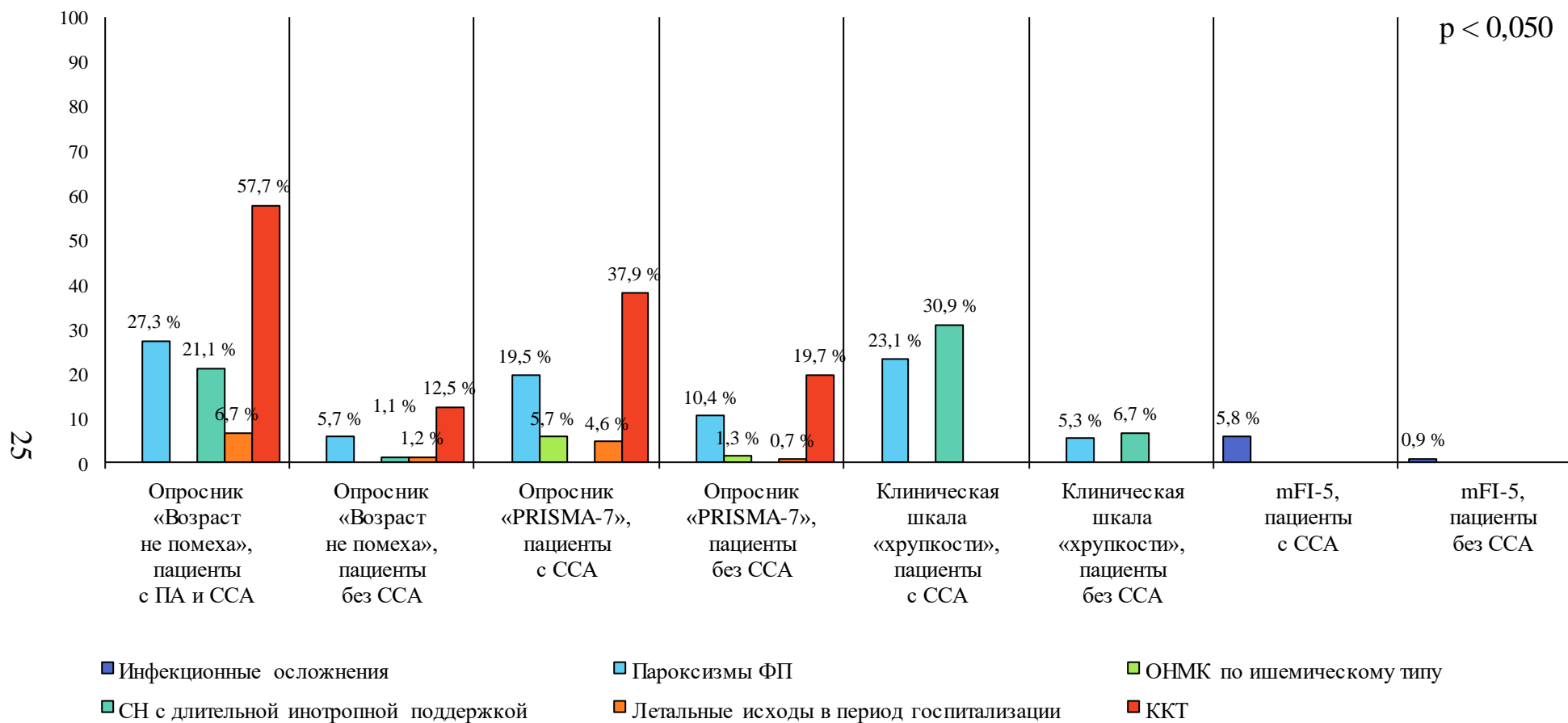


Рисунок 4 – Осложнения и исходы в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных критериев диагностики «хрупкости»

При помощи бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель вероятности наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ, в которую из ранее описываемых предикторов вошло лишь наличие в анамнезе ССА, с учетом использования для диагностики опросника «PRISMA-7», и концентрация миостатина в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в предоперационном периоде КШ. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \times 100,0 \%, \quad (1)$$

$$z = -12 + 2,73 \times X_{\text{«PRISMA-7»}} + 0,49 \times X_{\text{Миостатин}},$$

где p – вероятность наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ,

$X_{\text{«PRISMA-7»}}$ – наличие ССА, по данным опросника «PRISMA-7»,

$X_{\text{Миостатин}}$ – уровень миостатина в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде (нг/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 22,6 % наблюдаемой дисперсии.

При увеличении уровня миостатина на 1 нг/мл в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде КШ шансы наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах увеличивались в 1,076 раза.

Шансы наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ среди «хрупких» пациентов с ИБС, по данным опросника «PRISMA-7», были выше в 4,042 раза.

При оценке зависимости вероятности наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ от значения логистической функции p с помощью ROC-анализа была получена ROC-кривая, характеризующаяся значением $AUC = 0,82 \pm 0,02$ (95 % ДИ: 0,78–0,86). Данная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции p в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,210. Летальный исход в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ прогнозировался при значении логистической функции p выше данной

величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,0 и 72,0 % соответственно.

Таким образом, высокая прогнозная чувствительность и специфичность в отношении наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ была получена для старческой астении по данным опросника «PRISMA-7» и повышенного уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде КШ.

Ранняя физическая реабилитация «хрупких» пациентов после проведения открытой реваскуляризации миокарда

Пилотным проектом настоящего исследования стало изучение клинической безопасности и эффективности ранней физической реабилитации «хрупких» пациентов после проведения открытой реваскуляризации миокарда. В подысследование было включено 49 человек с ИБС и ССА, верифицированным с помощью ДАРРСА, старше 60 лет, требующих проведения первичного планового КШ в условиях ИК. Все пациенты проходили стандартные реабилитирующие процедуры в виде лечебной и респираторной гимнастики, а также дозированной и прогулочной ходьбы. Рандомизация пациентов осуществлялась с помощью метода конвертов. Всем пациентам на 5–6-е сутки после проведения оперативного вмешательства был выполнен кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) для определения пикового потребления кислорода ($VO_2 \text{ peak}$) и толерантности к физической нагрузке (ТФН).

В группу ранней физической реабилитации вошло 22 человека, которым дополнительно проводились ежедневные тредмил-тренировки в виде ходьбы, начиная с 7-х суток послеоперационного периода. Каждая тренировка состояла из 5-минутной разминки, основного периода тренировки и 5-минутной заминки. Разминка и заминка предполагали ходьбу в медленном темпе со скоростью 1,5 км/ч. Интенсивность нагрузок основного периода тренировки определялась как 60,0 % от $VO_2 \text{ peak}$ [Барбараш О. Л., 2020]. Первоначально продолжительность основного периода тренировки составляла 5 минут, в зависимости от состояния пациента основной период ежедневно увеличивался до максимальной продолжительности – 30 минут. Тренировки были продолжены на втором стационарном этапе реабилитации. На 21–23-и сутки послеоперационного периода КШ был выполнен КПНТ в динамике. Ранние

тредмил-тренировки в группе контроля, куда вошло 27 человек, не проводились. По основным клинико-anamnestическим характеристикам группы сравнения не имели значимых различий.

Пациенты также не имели значимых различий в группах сравнения по основным дооперационным показателям и параметрам интраоперационного периода. В изучаемой выборке пациентов при проведении КПНТ на 5–6-е сутки послеоперационного периода открытой реваскуляризации миокарда были установлены низкие показатели физической работоспособности.

Во время выполнения нагрузочного теста и физических тренировок не было выявлено нарастания сердечной и коронарной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца. Переносимость физических нагрузок пациентов изучаемой выборки была удовлетворительной.

При проведении анализа частоты развития осложнений и неблагоприятных исходов на госпитальном этапе наблюдения было выявлено, что среди «хрупких» пациентов группы ранней реабилитации значимо реже развивались различные осложнения по сравнению с группой контроля (18,2 и 48,2 % соответственно, $p = 0,037$, таблица 1). Таким образом, шансы развития различных осложнений на госпитальном этапе КШ среди «хрупких» пациентов снижаются в 4 раза при проведении ранней физической реабилитации (отношение шансов (ОШ) = 0,242, 95 % ДИ: 0,062–0,896).

Таблица 1 – Частота развития осложнений в послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от подхода к ранней реабилитации, n (%)

Показатель	Группа ранней реабилитации, n = 22	Группа контроля, n = 27	p
Инфаркт миокарда	0 (0,0)	0 (0,0)	–
ОНМК	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Нарушения ритма	2 (9,1)	6 (22,2)	0,655
СН	1 (4,5)	2 (7,4)	0,238
Гидроперикард	0 (0,0)	1 (3,7)	0,085
Гидроторакс	0 (0,0)	2 (7,4)	0,065
Пневмоторакс	1 (4,5)	1 (3,7)	0,712
Бронхолегочные осложнения	0 (0,0)	0 (0,0)	–
ККТ	4 (18,2)	13 (48,2)	0,037

После окончания курса физических тренировок, на 21–23-и сутки послеоперационного периода КШ был повторно проведен КПНТ (таблица 2), который показал увеличение физической работоспособности и улучшение функционального статуса пациентов в группе ранней реабилитации за счет повышения пикового потребления кислорода и ТФН по сравнению с группой контроля.

Таблица 2 – Результаты кардиопульмонального нагрузочного теста, выполненного на 21–23-и сутки после проведения коронарного шунтирования, в группах сравнения, Me [Q₁–Q₃]

Показатель	Группа ранней реабилитации, n = 22	Группа контроля, n = 27	p
VO ₂ реак, мл/кг/мин	10,7 [8,2–15,3]	8,9 [7,6–13,9]	0,032
АП, мл/кг/мин	9,8 [7,3–13,9]	8,8 [6,95–12,65]	0,326
O ₂ пульс, мл/уд	7,8 [6,1–10,5]	7,2 [5,4–9,1]	0,567
O ₂ пульс АП, мл/уд	7,5 [6,5–11,3]	6,9 [6,6–11,0]	0,455
Пиковая ЧСС, уд/мин	110,0 [97–117]	101,5 [82–111]	0,158
ТФН, Вт	75,0 [50–75]	50,0 [50–50]	0,036

Таким образом, анализ результатов, полученных в ходе выполнения подысследования, показал, что «хрупкие» пациенты, подвергающиеся проведению планового КШ, имеют низкую ТФН. При этом использование ранней физической реабилитации данной категории пациентов значительно снижает риск развития осложнений на госпитальном этапе наблюдения в сравнении с «хрупкими» пациентами из группы контроля. Необходимо отметить, что к данной категории пациентов следует подходить строго индивидуально, особенно на этапе внедрения в клиническую практику, и крайне осторожно расширять показания к применению ранней физической реабилитации.

Роль синдрома старческой астении для пациентов с ишемической болезнью сердца в оценке отдаленного послеоперационного периода

Следующей задачей исследования являлась оценка годового этапа наблюдения после проведения первичного планового КШ у пациентов со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от проявлений старческой астении, выявленных с помощью

различных диагностических подходов. Оценка годового этапа наблюдения осуществлялась по данным повторных осмотров и анкетирования пациентов, а также посредством анализа медицинской документации. Проводился подробный сбор информации о наличии осложнений в послеоперационном периоде КШ, причин повторных госпитализаций и оценки приверженности к медикаментозной терапии после проведения КШ. В случае смертельного исхода информацию получали от родственников и данных поликлинических медицинских карт, запрошенных из медицинских организаций.

В течение первого года после планового КШ зафиксировано 12 смертельных исходов (3,2 %), наиболее часто у обследованных пациентов встречалась декомпенсация АГ (13,5 %) и прогрессирование клиники стенокардии (10,8 %), реальный статус 2,9 % ($n = 11$) пациентов оценить не удалось.

При оценке частоты развития декомпенсации ХСН и АГ, пароксизмов ФП/трепетания предсердий (ТП), клиники стенокардии, инфаркта миокарда, ЧКВ у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в течение года после проведения планового КШ в зависимости от различных подходов к диагностике ССА не удалось установить статистически значимых различий в группах сравнения.

Частота госпитализаций пациентов с ИБС в стационар по различным причинам в течение года после проведения первичного планового КШ была значимо выше среди «хрупких» пациентов, выявленных на основании ДАРРСА и клинической шкалы «хрупкости», по сравнению с пациентами без ССА ($p = 0,050$, $p = 0,045$ соответственно).

При применении опросника «PRISMA-7» было установлено, что шансы наступления смертельного исхода были выше в 6,586 раза среди «хрупких» пациентов, в отличие от пациентов без ССА (95 % ДИ: 2,508–17,300, $p < 0,001$).

Следующим этапом нашего исследования стало проведение многофакторного анализа для выявления ассоциаций между частыми госпитализациями пациентов в стационар по различным причинам в течение года после кардиохирургического вмешательства и факторами риска ССЗ, «хрупкостью» при применении шести диагностических подходов, приверженностью пациентов к приему медикаментозной терапии, а также концентрацией биологических маркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови, оцененных в предоперационном

периоде. Так, госпитализация пациентов в стационар по различным причинам в течение года после проведения первичного планового КШ была ассоциирована с наличием в анамнезе АГ (ОШ = 2,004, 95 % ДИ: 1,526–4,556, $p = 0,047$) и ПИКС (ОШ = 2,523, 95 % ДИ: 1,223–3,422, $p = 0,045$).

Далее был осуществлен аналогичный анализ для выявления ассоциаций со смертельными исходами, произошедшими в течение года после кардиохирургического вмешательства. В результате было выявлено, что наступление смертельного исхода ассоциировано с ОНМК в анамнезе (ОШ = 3,100, 95 % ДИ: 1,623–4,122, $p = 0,013$), «хрупкостью» при использовании опросника «PRISMA-7» (ОШ = 6,916, 95 % ДИ: 2,252–19,252, $p = 0,001$) и индекса «хрупкости» mFI-5 (ОШ = 2,203, 95 % ДИ: 1,057–3,729, $p = 0,023$), а также высокой концентрацией С-реактивного белка (ОШ = 1,909, 95 % ДИ: 1,107–2,533, $p = 0,032$) и миостатина (ОШ = 2,898, 95 % ДИ: 1,156–3,492, $p = 0,001$) в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в предоперационном периоде.

В результате применения бинарной логистической регрессии построена прогностическая модель вероятности наступления смертельного исхода в течение года после проведения первичного планового КШ, в которую вошли два предиктора: наличие ССА в анамнезе, выявленного на основании опросника «PRISMA-7», и концентрация миостатина в сыворотке крови пациентов в предоперационном периоде КШ.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2):

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \times 100,0 \%, \quad (2)$$
$$z = -6,324 + 1,902 \times X_{\text{«PRISMA-7»}} + 0,125 \times X_{\text{Миостатин}},$$

где p – вероятность наступления смертельного исхода в течение года после проведения планового КШ,

$X_{\text{«PRISMA-7»}}$ – наличие ССА, по данным опросника «PRISMA-7»,

$X_{\text{Миостатин}}$ – уровень миостатина в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде (нг/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 34,8 % наблюдаемой дисперсии.

Шансы наступления смертельного исхода в течение года после проведения планового КШ увеличивались в 1,133 раза при повышении уровня

миостатина на 1 нг/мл в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде.

Шансы наступления смертельного исхода в течение года после проведения планового КШ увеличивались в 6,701 раза среди «хрупких» пациентов с ИБС при использовании опросника «PRISMA-7».

При оценке зависимости вероятности наступления смертельного исхода в течение года после проведения первичного планового КШ от значения логистической функции p с помощью ROC-анализа была получена ROC-кривая, характеризующаяся значением $AUC = 0,937 \pm 0,045$ с 95 % ДИ: 0,848–0,989. Данная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции p в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,270. Смертельный исход в течение года после проведения первичного планового КШ прогнозировался при значении логистической функции p выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 82,9 и 72,7 % соответственно.

На годовом этапе наблюдения после проведения планового КШ было выявлено, что шансы на госпитализацию пациентов в стационар по различным причинам были выше в 2,004 раза при наличии в анамнезе АГ (95 % ДИ: 1,526–4,556, $p = 0,050$) и в 5,100 раза – при наличии в анамнезе ПИКС (95 % ДИ: 2,623–8,122, $p = 0,045$). Шансы наступления смертельного исхода в течение года после проведения первичного планового КШ были выше в 3,100 раза при наличии в анамнезе ОНМК (95 % ДИ: 1,623–4,122, $p = 0,013$), при наличии «хрупкости», выявленной при применении опросника «PRISMA-7», были выше в 6,916 раза (95 % ДИ: 2,252–19,252, $p = 0,001$) и индекса «хрупкости» mFI-5 – в 2,203 раза (95 % ДИ: 1,057–3,729, $p = 0,023$), а также при высокой концентрации С-реактивного белка были выше в 1,909 раза (95 % ДИ: 1,107–2,533, $p = 0,032$) и миостатина – в 2,898 раза (95 % ДИ: 1,156–3,492, $p = 0,001$) в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде. При этом наиболее высокая прогностическая чувствительность и специфичность в отношении наступления смертельного исхода в течение года после проведения КШ была получена для старческой астении, по данным опросника «PRISMA-7» и повышенного уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ИБС, как в предоперационном периоде, так и на госпитальном этапе наблюдения.

Затем был проведен анализ трехлетнего периода наблюдения после планового КШ в зависимости от наличия у пациентов «хрупкости».

В течение трех лет после проведения первичного планового КШ зафиксировано 47 смертельных исходов (14,4 %), телефонный контакт не удалось установить с 32 пациентами (8,6 %), в окончательный анализ вошло 326 пациентов. Наиболее часто среди пациентов изучаемой выборки встречалась декомпенсация АГ (34,1 %) и возврат клиники стенокардии (21,2 %).

При оценке частоты развития декомпенсации ХСН и АГ, пароксизмов ФП/ТП, клиники стенокардии, инфаркта миокарда, ЧКВ, госпитализаций в стационар по различным причинам в течение трех лет после проведения планового КШ у пациентов с ИБС в зависимости от различных подходов к диагностике ССА не удалось установить статистически значимых различий в группах сравнения.

При этом обнаружено, что число смертельных исходов было значимо выше среди «хрупких» пациентов с ИБС, выявленных с помощью опросника «Возраст не помеха» ($p = 0,044$) и «PRISMA-7» ($p = 0,006$), а также ДАРРСА ($p = 0,019$). Шансы развития смертельного исхода в течение трех лет после проведения планового первичного КШ среди «хрупких» пациентов с ИБС при применении опросника «PRISMA-7» были выше в 2,147 раза по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ: 1,121–4,112, $p = 0,006$).

Следующим этапом настоящего исследования стало проведение многофакторного анализа для выявления ассоциаций между частотой смертельных исходов в течение трех лет после кардиохирургического вмешательства и различными факторами риска ССЗ, «хрупкостью» при применении шести диагностических подходов, приверженностью пациентов к приему медикаментозной терапии, а также концентрацией биологических маркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в предоперационном периоде КШ. В результате было установлено, что наступление смертельного исхода в течение трех лет после планового КШ ассоциировано с наличием у пациента СД 2 типа (ОШ = 3,539, 95 % ДИ: 2,537–9,989, $p = 0,048$), ССА, по данным опросника «Возраст не помеха» (ОШ = 4,768, 95 % ДИ: 1,560–12,571, $p = 0,037$), ДАРРСА (ОШ = 2,043, 95 % ДИ: 1,318–3,168, $p = 0,001$) и опросника «PRISMA-7» (ОШ = 2,147, 95 %

ДИ: 1,121–4,112, $p = 0,021$), оцененных на момент предоперационной подготовки.

В результате применения бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности наступления смертельного исхода в течение трех лет после проведения планового КШ у пациентов с ИБС, в которую вошел только ССА в анамнезе, выявленный с помощью опросника «PRISMA-7».

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \times 100,0 \%, \quad (3)$$
$$z = -2,193 + 0,764 \times X_{\text{«PRISMA-7»}},$$

где p – вероятность наступления смертельного исхода в течение трех лет после проведения планового КШ,

$X_{\text{«PRISMA-7»}}$ – наличие ССА в анамнезе, по данным опросника «PRISMA-7».

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,025$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 22,5 % наблюдаемой дисперсии.

Применение опросника «PRISMA-7» демонстрирует большую (в 2,147 раза) частоту наступления смертельного исхода среди «хрупких» пациентов с ИБС в 3-х летние сроки наблюдения после планового КШ.

При оценке зависимости вероятности развития смертельного исхода в течение трех лет после проведения первичного планового КШ от значения логистической функции p с помощью ROC-анализа была получена ROC-кривая, характеризующаяся значением $AUC = 0,576 \pm 0,046$ с 95 % ДИ: 0,486–0,667. Данная модель была статистически значимой ($p = 0,025$).

Пороговое значение логистической функции p в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,293. Смертельный исход в течение трех лет после проведения первичного планового КШ прогнозировался при значении логистической функции p выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 69,8 и 79,1 % соответственно.

Еще одной задачей нашего исследования стало изучение особенностей течения преастиении и ССА у пациентов с ИБС в течение трех лет после проведения планового КШ с учетом шести диагностических инструментов. Анализ заключался в повторной оценке статуса пациентов изучаемой выборки с помощью опросника «Возраст не помеха», ДАРРСА, опросника «PRISMA-7»,

критериев «хрупкости» Fried L. P., клинической шкалы «хрупкости» и индекса «хрупкости» mFI-5. Было выявлено, что прогрессирование патологического старения у пациентов с ИБС в течение трех лет после проведения планового КШ составляет 5,0–10,0 % по сравнению с исходными данными, при этом значимые различия обнаружены только для опросника «PRISMA-7» ($p = 0,045$), что подтверждает его важную прогностическую роль (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика преастении и синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца через три года после проведения планового коронарного шунтирования

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Пациенты с ИБС на 1-м этапе наблюдения, n = 387	Пациенты с ИБС на 3-м этапе наблюдения, n = 279	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	88 (22,7)	42 (15,1)	0,856
	ПА	225 (58,2)	183 (65,6)	
	ССА	74 (19,1)	54 (19,4)	
ДАРРСА	Без ССА	187 (48,3)	125 (44,8)	0,525
	ПА	58 (15,0)	56 (20,1)	
	ССА	142 (36,7)	98 (35,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	300 (77,5)	172 (61,6)	0,045
	ССА	87 (22,5)	107 (38,4)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	98 (25,3)	62 (22,2)	0,129
	ПА	164 (42,4)	119 (42,7)	
	ССА	125 (32,3)	98 (35,1)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	75 (19,4)	45 (16,1)	0,556
	НПХ	39 (10,1)	44 (15,8)	
	ЛССА	172 (44,5)	108 (38,7)	
	УХ	101 (26,1)	82 (29,4)	
mFI-5	Без ССА	110 (28,4)	81 (29,1)	0,205
	ССА	277 (71,6)	198 (71,0)	

Таким образом, на трехлетнем этапе наблюдения было установлено, что шансы наступления смертельного исхода в течение трех лет после планового КШ были выше в 3,539 раза при наличии в анамнезе СД 2 типа (95 % ДИ: 2,537–9,989, $p = 0,048$), ССА, выявленного при использовании опросника «Возраст не помеха», шансы были выше в 4,768 раза (95 % ДИ: 1,560–12,571,

$p = 0,037$) и опросника «PRISMA-7» – в 2,147 раза (95 % ДИ: 1,121–4,112, $p = 0,021$), а также ДАРРСА – в 2,043 раза (95 % ДИ: 1,318–3,168, $p = 0,001$), у пациентов с ИБС. При этом по результатам бинарной логистической регрессии независимым предиктором неблагоприятного прогноза в течение трех лет после проведения КШ для пациентов с ИБС является наличие ССА в анамнезе, по данным опросника «PRISMA-7». Важную прогностическую роль опросника «PRISMA-7» у пациентов с ИБС подтвердил анализ динамики старческой астении на трёхлетнем этапе наблюдения, продемонстрировавший увеличение доли пациентов с ССА на 15,9 %.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость синдрома старческой астении среди пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла с учетом различных диагностических подходов варьирует в широких пределах – от 19,1 до 71,6 %, преастения встречается не менее часто – от 15,0 до 58,2 %. Высокая доля пациентов со старческой астенией выявлена при использовании многоступенчатого диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении (36,7 %), критериев «хрупкости» Fried L. P. (32,3 %) и модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5 (71,6 %), наиболее низкая – по опроснику «PRISMA-7» (22,5 %).

2. «Хрупкие» пациенты с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла наиболее часто представлены курящими мужчинами пожилого возраста с низким уровнем физической активности, с длительным анамнезом артериальной гипертензии, с наличием перенесенного ранее инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, проявлениями мультифокального атеросклероза и сахарного диабета, наличием в анамнезе язвенной болезни желудка, при этом значимого влияния таких социально-экономических факторов, как семейное положение, уровень образования, уровень дохода, на распространенность преастении и синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца выявлено не было.

3. Пациенты с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении характеризуются более выраженным системным воспалением, оценённым с помощью таких биологических маркеров, как ИЛ-1, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарный хемотаксический

протеин 1, и костно-мышечным ремоделированием (кальцитонин, миостатин) по сравнению с пациентами без старческой астении.

4. Вероятность наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования возрастает при наличии у пациента в анамнезе синдрома старческой астении по сравнению с пациентами без синдрома старческой астении, выявленного на основании опросника «Возраст не помеха», – в 3,108 раза (95 % ДИ: 1,901–7,127, $p = 0,045$) и опросника «PRISMA-7» – в 5,256 раза (95 % ДИ: 2,162–19,126, $p = 0,035$), а также высокой концентрации ИЛ-15 – в 1,979 раза (95 % ДИ: 1,298–3,496, $p = 0,025$), миостатина – в 2,598 раза (95 % ДИ: 1,056–5,192, $p = 0,003$) и низкой концентрации кальцитонина – в 1,806 раза (95 % ДИ: 1,147–3,453, $p = 0,042$) в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла. Высокая прогнозная чувствительность (80,0 %) и специфичность (72,0 %) в отношении наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования получена для старческой астении, установленной с помощью опросника «PRISMA-7», и повышенного уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца в предоперационном периоде коронарного шунтирования. Значимых различий по другим конечным точкам выявлено не было.

5. Применение ранней физической реабилитации в послеоперационном периоде коронарного шунтирования у пациентов с синдромом старческой астении безопасно и ассоциируется со снижением частоты развития госпитальных осложнений.

6. Наличие в анамнезе синдрома старческой астении, выявленного с помощью опросника «PRISMA-7», увеличивало шансы развития смертельного исхода в течение года после проведения первичного планового коронарного шунтирования в 6,916 раза (95 % ДИ: 2,252–19,252, $p = 0,001$) и индекса «хрупкости» mFI-5 – в 2,203 раза (95 % ДИ: 1,057–3,729, $p = 0,023$), а также при высокой концентрации миостатина – в 2,898 раза (95 % ДИ: 1,156–3,492, $p = 0,001$) в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца в предоперационном периоде. Высокая прогностическая чувствительность (82,9 %) и специфичность (72,7 %) в отношении наступления смертельного исхода в течение года после проведения коронарного шунтирования получена для старческой астении, выявленной с помощью опросника «PRISMA-7», и

повышенного уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца в предоперационном периоде. Значимых различий по другим конечным точкам обнаружено не было.

7. Наличие синдрома старческой астении, выявленного с помощью опросника «Возраст не помеха», увеличивало шансы наступления смертельного исхода в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования в 4,768 раза (95 % ДИ: 1,560–12,571, $p = 0,037$) и опросника «PRISMA-7» – в 2,147 раза (95 % ДИ: 1,121–4,112, $p = 0,021$), а также диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении – в 2,043 раза (95 % ДИ: 1,318–3,168, $p = 0,001$) у пациентов с ишемической болезнью сердца. Независимым предиктором неблагоприятного прогноза в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования является наличие синдрома старческой астении, по данным опросника «PRISMA-7», при этом чувствительность составила 69,8 %, специфичность – 79,1 %.

8. Прогрессирование синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования варьирует в пределах 5,0–10,0 %, при этом значимые различия получены только для опросника «PRISMA-7» ($p = 0,045$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца для оценки риска развития ранних осложнений после проведения планового коронарного шунтирования необходимо использовать скрининговый опросник «Возраст не помеха» с целью первичного выявления преастении и синдрома старческой астении (1–2 балла по результатам анкетирования свидетельствуют об отсутствии старческой астении, 3–4 балла – подтверждают наличие преастении, 5 и более баллов – высокая вероятность старческой астении). Наличие преастении или старческой астении, выявленных с помощью опросника «Возраст не помеха», повышает шансы наступления летального исхода в 2,597 раза, развития пароксизмов фибрилляции предсердий – в 2,950 раза и сердечной недостаточности с длительной инотропной поддержкой – в 2,514 раза в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования по сравнению с пациентами без синдрома старческой астении.

2. Пациентам, имеющим показания для проведения планового коронарного шунтирования, целесообразно проводить оценку наличия синдрома старческой астении также с помощью опросника «PRISMA-7» (три и более положительных ответа по результатам анкетирования свидетельствуют о высокой вероятности старческой астении) и определение уровня миостатина в сыворотке крови. Выявление старческой астении по опроснику «PRISMA-7», а также повышение уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца более 2,83 нг/мл ассоциировано с высоким риском развития летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования.

3. «Хрупким» пациентам с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения рекомендовано проходить раннюю физическую реабилитацию при отсутствии противопоказаний (сохранение клиники стенокардии в раннем послеоперационном периоде; недостаточность кровообращения IIБ и III ст.; выраженная дыхательная недостаточность; аневризма сердца и сосудов; стойкое повышенное артериальное давление и др.), в виде ежедневных тредмил-тренировок (ходьба), начиная с 7-х суток послеоперационного периода, продолжительностью 14–18 дней, с целью снижения риска развития осложнений на госпитальном этапе наблюдения. Каждая тренировка должна состоять из 5-минутной разминки, основного периода тренировки и 5-минутной заминки. Разминка предполагает ходьбу в медленном темпе со скоростью 1,5 км/ч. Интенсивность нагрузок основного периода тренировки должна определяться как 60,0 % от пикового потребления кислорода. Первоначально продолжительность основного периода тренировки составляет 5 минут, в зависимости от состояния пациента основной период ежедневно должен увеличиваться до максимальной продолжительности – 30 минут. Программа реабилитации предполагает использование традиционных подходов к оценке эффективности и безопасности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Возможности применения комбинации бета-адреноблокаторов и ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией / В. В. Кашталап, О. Л. Барбараш, Д. Ю. Седых, К. Е. Кривошапова, Д. П. Цыганкова, О. В. Цыганкова // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 663–669.
2. Кривошапова, К. Е. Феномен старческой астении у пациентов кардиохирургической клиники / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, О. Л. Барбараш // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 48–55.
3. Кривошапова, К. Е. Синдром старческой астении. Что нужно знать терапевту и кардиологу? / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, О. Л. Барбараш // **Терапевтический архив**. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 62–68.
4. Особенности липидного профиля крови у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца и саркопенией / И. И. Григорьева, Т. А. Раскина, К. Е. Кривошапова, О. С. Малышенко, М. В. Летаева, В. Л. Масенко, О. Л. Барбараш // **Атеросклероз**. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 23–30.
5. Патологические аспекты коморбидности факторов риска атеросклероза и саркопении / В. Л. Масенко, А. Н. Коков, С. Е. Семенов, К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш // **Клиническая физиология кровообращения**. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 245–256.
6. Социально-экономические факторы риска артериальной гипертензии у пожилых лиц / Д. П. Цыганкова, Н. В. Федорова, К. Е. Кривошапова, С. А. Максимов, Е. В. Индукаева, Э. Б. Шаповалова, Г. В. Артамонова, О. Л. Барбараш // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины**. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 111–118.
7. Вегнер, Е. А. Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран / Е. А. Вегнер, К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 95–104.
8. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца / А. В. Воронкина, Т. А. Раскина, М. В. Летаева, Ю. В. Аверкиева, О. С. Малышенко, К. Е. Кривошапова // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 15. – С. 39–43.
9. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, Н. А. Терентьева, В. Л. Масенко, И.

И. Григорьева, А. Н. Коков, Е. Д. Баздырев, Т. А. Раскина, О. Л. Барбараш // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 19. – С. 6–10.

10. Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. Д. Баздырев, Н. А. Терентьева, К. Е. Кривошапова, В. Л. Масенко, Е. А. Вегнер, А. Н. Коков, С. А. Помешкина, О. Л. Барбараш // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 369–375.

11. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы / К. Е. Кривошапова, В. Л. Масенко, Е. Д. Баздырев, О. Л. Барбараш // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 92–98.

12. Барбараш, О. Л. Пациент с ишемической болезнью сердца пожилого возраста. Какие вопросы предстоит решить? / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, К. Е. Кривошапова // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 11. – С. 8–11.

13. Пациент с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении: характеристика мультиморбидности и прогноз госпитального периода при проведении коронарного шунтирования / К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш, Е. А. Вегнер, М. Г. Зинец, С. В. Иванов, Л. С. Барбараш // **Грудная и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2022. – Т. 64, № 2. – С. 161–168.

14. Нерешенные вопросы повышения физической активности после инфаркта миокарда / Д. Ю. Седых, О. Н. Хрячкова, К. Е. Кривошапова, Д. П. Цыганкова // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – Т. 27, № S2. – С. 70–76.

15. Кривошапова, К. Е. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, О. Л. Барбараш // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 89–96.

16. Структура осложнений у пациентов с различными вариантами нарушения костно-мышечного статуса, подвергшихся коронарному шунтированию / Н. А. Терентьева, Н. А. Галимова, Е. Д. Баздырев, К. Е. Кривошапова, Д. П. Цыганкова, С. В. Иванов, В. Л. Масенко, А. Н. Коков, О. Л. Барбараш // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2022. – № 4 (136). – С. 54–60.

17. Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемической болезнью сердца и различными вариантами нарушения костно-мышечной функции / Е. Д. Баздырев, Н. А. Терентьева, Н. А. Галимова, К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 393–401.

18. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании / Н. А. Терентьева, Н. А. Галимова, Е. Д. Баздырев, К. Е. Кривошапова, Д. П. Цыганкова, С. В. Иванов, В. Л. Масенко // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 13–24.

19. Барбараш, О. Л. Половые и гендерные особенности синдрома старческой астении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. Л. Барбараш, К. Е. Кривошапова // **Успехи геронтологии.** – 2022. – Т. 35, № 5. – С. 718–725.

20. Кривошапова, К. Е. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза после прямой реваскуляризации миокарда / К. Е. Кривошапова, С. В. Иванов, О. Л. Барбараш // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 462–469.

21. Портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и нарушением мышечного статуса / А. Н. Коков, В. Л. Масенко, А. И. Кареева, К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 16–23.

22. Половые различия в проявлениях синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца / К. Е. Кривошапова, Н. А. Галимова, Е. Д. Баздырев, О. Л. Барбараш // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 6–13.

23. Цыганков, Д. А. Ультразвуковые возможности диагностики саркопенического ожирения (обзор литературы) / Д. А. Цыганков, К. Е. Кривошапова, Д. П. Цыганкова // **Российский кардиологический журнал.** – 2023. – Т. 28, № S3. – С. 51–58.

24. Кривошапова, К. Е. Связь синдрома старческой астении и физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла / К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2023. – Т. 22, № 8. – С. 24–31.

Статья в рецензируемом научном журнале

25. Frailty as an Independent Predictor of Adverse Outcomes in Patients Undergoing Direct Myocardial Revascularization / K. Krivoshepova, D. Tsygankova, E. Bazdyrev, O. Barbarash // **Diagnostics (Basel, Switzerland).** – 2024. – Vol. 14 (13). – P. 1419.

Свидетельство о государственной регистрации базы данных

26. FRAILTY : база данных № 2020621097 Рос. Федерация / Е. Д. Баздырев, О. Л. Барбараш, Е. А. Вегнер, Н. А. Галимова, К. Е. Кривошапова, О. Ю. Рубанникова, Н. А. Терентьева; правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – № 2020620931; заявл. 15.06.2020; опубл. 30.06.2020. – Бюл. № 7.

Методические рекомендации

27. Старческая астения как фактор риска послеоперационных осложнений коронарного шунтирования у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца : методические рекомендации для кардиологов, кардиохирургов, терапевтов, врачей медицинской профилактики, врачей общей практики / К. Е. Кривошапова, А. И. Кареева, А. Г. Неешпапа, Ю. А. Аргунова, Е. Д. Баздырев, В. Н. Каретникова, О. Л. Барбараш; ФГБНУ НИИ КПССЗ, Департамент охраны здоровья населения Кемеровской обл. – Кемерово: ООО «АИ Кузбассвуиздат», 2024. – 28 с.

Глава в монографии

28. Бернс, С. А. HEART TEAM у пациентов с синдромом старческой астении : Глава 7 / С. А. Бернс, К. Е. Кривошапова ; под ред. акад. РАН О. Л. Барбараш // Мультидисциплинарный подход в лечении кардиологического пациента. – Кемерово : Примула, 2024. – С. 187–201.

Материалы конференций

29. Распространенность и взаимосвязь паттернов саркопенического ожирения у больных с ИБС в зависимости от возраста / В. Л. Масенко, А. Н. Коков, К. Е. Кривошапова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № S3. Прил. Тезисы VIII Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии». – С. 46.

30. Синдром старческой астении, как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, Н. А. Терентьева, В. Л. Масенко, А. Н. Коков, О. Л. Барбараш // Российский национальный конгресс кардиологов 2021 : материалы конгресса. – СПб., 2021. – С. 359.

31. Пациент с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении: характеристика мультиморбидности и прогноз госпитального периода

при проведении коронарного шунтирования / К. Е. Кривошапова, Е. Д. Баздырев, В. Л. Масенко, А. Н. Коков, О. Л. Барбараш // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет» : тезисы. – Казань, 2022. – С. 623.

32. «Хрупкость» как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла / К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 8S. Доп. вып. 12-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – С. 79–80.

33. Оценка уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с синдромом старческой астении и ишемической болезнью сердца / К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш, Е. Д. Баздырев, Е. В. Белик // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8S. Доп. вып. Российский национальный конгресс кардиологов «Российское кардиологическое общество 2024 – к реализации национальных целей и приоритетов». – С. 144.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЦА – атеросклероз брахиоцефальных артерий

АГ – артериальная гипертензия

АП – анаэробный порог

ДАРРСА – диагностический алгоритм из российских рекомендаций по старческой астении

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИЛ – интерлейкин

ККТ – комбинированная конечная точка

КПНТ – кардиопульмональный нагрузочный тест

КШ – коронарное шунтирование

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ССА – синдром старческой астении

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ФК – функциональный класс

ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

МСР-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1

Р1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа