

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

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

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

д-р мед. наук, профессор,

академик РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

Кемерово – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ФЕНОМЕН «ХРУПКОСТИ» И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1 Этиология и патофизиологические особенности развития синдрома старческой астении.....	18
1.2 Сложности диагностики синдрома старческой астении среди населения различных стран	25
1.3 Распространённость старческой астении среди населения различных возрастных групп	35
1.4 Синдром старческой астении и коморбидность	39
1.5 «Хрупкие» пациенты с ишемической болезнью сердца	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Общая клиническая характеристика пациентов	50
2.2 Методы исследования.....	58
2.2.1 Методы диагностики преастении и синдрома старческой астении.....	58
2.2.2 Методы оценки социально-экономического статуса и уровня физической активности.....	61
2.2.3 Лабораторные методы исследования	62
2.2.4 Биомаркеры воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца	67
2.2.5 Инструментальные методы исследования.....	69
2.3 Статистические методы исследования	73
ГЛАВА 3 ФЕНОТИП «ХРУПКИХ» ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	75
3.1 Распространенность синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла	75

3.2 Половозрастная характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении	78
3.3 Особенности места проживания (город/село) «хрупких» пациентов с ишемической болезнью сердца.....	81
3.4 Влияние социально-экономических факторов на развитие синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца	82
3.5 Уровень физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией.....	86
3.6 Связь синдрома старческой астении с частотой традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	91
ГЛАВА 4 ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	123
4.1 Биомаркеры воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении	123
4.2 Биомаркеры костно-мышечно-жирового ремоделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией	133
4.3 Ассоциации биомаркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования с патологическим старением организма у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	142
4.4 Ассоциации синдрома старческой астении с основными клиническими и гуморальными показателями у пациентов с ишемической болезнью сердца ...	146
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА РОЛИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	155
5.1 Характеристика интраоперационного этапа коронарного шунтирования в группах сравнения.....	155
5.2 Осложнения и исходы в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования в зависимости от критериев	

диагностики «хрупкости».....	158
5.3 Частота развития осложнений и структура основных неблагоприятных исходов в госпитальном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании различных диагностических подходов к выявлению «хрупкости».....	169
5.4 Ранняя физическая реабилитация «хрупких» пациентов после проведения открытой реваскуляризации миокарда	175
ГЛАВА 6 РОЛЬ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ОЦЕНКЕ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА	181
6.1 Оценка влияния старческой астении на частоту развития сердечно-сосудистых событий после проведения прямой реваскуляризации миокарда, по данным однолетнего наблюдения.....	181
6.2 Роль «хрупкости» в развитии конечных точек после проведения прямой реваскуляризации миокарда, по данным трехлетнего периода наблюдения	197
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	215
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	237
ВЫВОДЫ	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	250
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	252
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	255

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

«Успешное» старение является одной из основных потребностей современного населения [69]. В данное понятие входят различные факторы: психологическое, физическое и социальное здоровье, мобильность и удовлетворенность жизнью, чувство цели, финансовая стабильность, физическая деятельность и многие другие.

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 [294]. 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 [84; 143], что свидетельствует о необходимости изучения распространенности ССА с

учетом особенностей расовой, социальной, экологической и экономической структуры населения, проживающего на территории Российской Федерации (РФ).

По данным ряда исследований, на фоне ССА значимо возрастает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что, в свою очередь, способствует росту неблагоприятных исходов среди «хрупких» пациентов с ССЗ. Так, старческая астения приводит к осложненному течению острого коронарного синдрома (ОКС), декомпенсации сердечной недостаточности (СН), а также ухудшению прогноза пациентов при проведении различных хирургических и транскатетерных вмешательств. 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 [44]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что наличие ССА при ИБС приводит к увеличению риска смерти в два раза, данная зависимость выявляется даже после проведения поправки на возраст и сопутствующие заболевания изучаемой популяции пациентов. 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 [43]. 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 ($p < 0,0001$) [124]. 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 К. 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. [64], 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 К. Гериатр Fried L. P. совместно с коллегами впервые разработала фенотипическую модель «хрупкости» на основании результатов когортного исследования Cardiovascular Health Study [144]. 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 (ИСА), 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 [201].

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 [35; 132; 145]. 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 преастении 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 %, преастения 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 преастении 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 преаортении 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), государственного 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 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 квартилю 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.

Обзор 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.

ГЛАВА 1 ФЕНОМЕН «ХРУПКОСТИ» И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этиология и патофизиологические особенности развития синдрома старческой астении

Население земного шара с каждым годом становится старше. В 2012 г. из 7 миллиардов людей 562 миллиона (8,0 %) были старше 65 лет [294]. Разработанный сценарий демографического развития Организации Объединенных Наций говорит, что к 2050 г. ожидается увеличение количества лиц старше 65 лет в два раза, в то время как общая популяция людей на Земле может возрасти только на 34,0 %. Подобная тенденция прослеживается и в РФ. Так, по данным Росстата, с 2006 по 2015 г. доля пожилого населения РФ возросла на 20,0 %, а общая численность населения за данный период увеличилась только на 2,0 %. К 2031 г. в РФ доля пожилого населения может достичь 28,7 % [294].

Как известно, возраст является значимым фактором для развития многочисленных хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста характерна высокая степень коморбидности. Распространенность ее достигает среди лиц 65–74 лет 62,0 %, а среди людей 85 лет и старше – 82,0 % [4; 101]. К тому же у пациентов пожилого и старческого возраста все чаще выявляется «хрупкость», которая является отражением мультиморбидности таких пациентов. Поэтому качество жизни и состояние здоровья пожилых людей определяются не столько наличием хронических заболеваний, сколько наличием и тяжестью ССА, или «хрупкости». Однако ССА остается малоизученным.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации геронтологов и гериатров от 2020 г. [7], старческая астения – гериатрический синдром, характеризующийся возрастом, ассоциированным со снижением

физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Выделяют также состояние, предшествующее развитию старческой астении, – преастению, которая включает в себя отдельные признаки, количественно недостаточные для постановки диагноза ССА [2].

Состояние здоровья населения определяется биологическими, физическими и психосоциальными резервами. Физический упадок, недоедание, хронические заболевания, инвалидность, психические расстройства, когнитивная дисфункция, социальные трудности могут ускорить процесс старения и привести к развитию саркопении, потере мышечной силы, окислительному стрессу, хроническому воспалению, гормональным и метаболическим нарушениям [126; 200]. Один из последних крупных мета-анализов Wang X. и коллег [295] показал, что старческая астения ассоциирована с пожилым возрастом, женским полом, одиноким проживанием, низким уровнем физической активности (ФА), полипрагмазией, депрессией, когнитивными нарушениями, курением, употреблением алкоголя и недоеданием. Связь ССА с уровнем образования является спорной, но образование – важный социальный фактор, и исследования лишь недавно продемонстрировали влияние социальных факторов на возникновение немощных состояний [85; 154]. Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований для изучения роли социальных/культурных факторов в развитии «хрупкости». Помимо физиологической уязвимости, вызванной старением, пожилые люди, живущие одни, часто уязвимы с точки зрения физических и психосоциальных аспектов. Так, одинокое проживание пожилого населения связано с более низким экономическим статусом, более высокой распространенностью хронических заболеваний, мультиморбидностью, депрессивными симптомами и более высоким процентом инцидентов, связанных с падениями и переломами [47].

Социально-экономические факторы риска являются одними из наиболее важных условий для формирования ССА. Особенности этих факторов у мужчин и женщин являются одними из главных в объяснении различий в формировании ССА. Иллюстрацией этого выступают результаты исследования китайских коллег [41]. Авторы оценили связь образа жизни (статуса курения, употребления алкоголя, приема пищи, сна, физических нагрузок) с риском возникновения преастении и преждевременного ССА у 3 327 лиц (1 684 мужчины и 1 643 женщины) в возрасте от 65 до 116 лет (средний возраст – 81,2 + 10,3 года). В общей сложности у 29,0 % был выявлен ССА, а у 37,5 % – преастения. При этом среди пациентов с ССА преобладали женщины (61,3 %). Пожилые женщины были не образованы, часто занимались интенсивным домашним хозяйством и трудом, но редко занимались спортом. У мужчин были разнообразные диетические пристрастия и развлекательные мероприятия, но они часто подвергались воздействию табака и алкоголя. Защитный эффект более высокого дохода, физических упражнений, работы по дому и ежедневного потребления свежих фруктов/овощей был обнаружен у обоих полов ($p < 0,050$). Нарушения сна (отношение шансов (ОШ) = 2,16, 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,28–3,62) и трудовой деятельности (ОШ = 2,18, 95 % ДИ: 1,42–3,33) были связаны с повышенным риском ССА у женщин. У мужчин разнообразное питание (ОШ = 0,21, 95 % ДИ: 0,09–0,50) показало защитный эффект в отношении риска ССА, но ежедневное потребление маринованных овощей продемонстрировало противоположный эффект (ОШ = 1,86, 95 % ДИ: 1,12–3,07). Кроме того, авторы исследования пришли к выводу о том, что у пожилых мужчин прекращение курения, сокращение потребления маринованных овощей и увеличение потребления молочных продуктов может быть полезным для профилактики ССА. Для пожилых женщин такими факторами могут выступать улучшение образования и сна, а также отказ от тяжелой домашней работы.

Неравенство социально-экономических условий, реализующих эффект болезни, в том числе ССА, особенно остро проявляется в развивающихся странах. Так, исследования в развитых европейских странах показали, что одним из

главных условий профилактики ССА является доступность медицинской помощи, предполагающая своевременную диагностику и использование современных ресурсов здравоохранения [150]. Однако в менее развитых странах важными факторами, повышающими риск развития ССА, являются не только плохая доступность медицинской помощи, но и низкий уровень образования, низкий доход, нездоровый образ жизни в условиях ограничения ресурсов. Эти условия наиболее присущи жителям сельской местности и в большей степени реализуются на женском населении. Именно в сельской местности женщины часто выполняют высокоинтенсивную домашнюю работу, включая уход за детьми и домашними животными, редко занимаются физическими упражнениями и накапливают функциональные и физические нарушения, которые с большей вероятностью приведут к формированию ССА. Высокоинтенсивная домашняя деятельность женщин может выступать в качестве неблагоприятного фактора в реализации ССА. По сравнению с мужчинами пожилые женщины меньше тратят времени на чтение, просмотр телевизора или прослушивание радиопередач. Уровень образования может способствовать редкому использованию средств массовой информации среди женщин, благотворное же влияние средств массовой информации, в том числе медицинской информации, может быть, таким образом, реализовано в большей степени у мужчин.

Уровень приверженности населения к ФА, по данным различных исследований, влияет на развитие «прехрупкости» и «хрупкости». Последнее крупное исследование Haider S. и соавторов [155] по изучению уровня приверженности к ФА и распространенности ССА среди населения старше 65 лет проводилось в 11 европейских странах на основании данных исследования SHARE и ATHIS (Австрия, Чешская Республика, Дания, Эстония, Франция, Германия, Италия, Люксембург, Словения, Испания и Швеция). Средний возраст изучаемой выборки составил 73,8 (\pm 6,7) года, из них 45,9 % – мужчины. Самая низкая приверженность к физическим нагрузкам была выявлена среди населения Италии (65,0 % – 0 мин/неделю). Самая высокая приверженность к ФА наблюдалась в Дании (54,6 % – более 150 мин/неделю; 31,0 % – более

300 мин/неделю) и Швеции (54,1 % – более 150 мин/неделю; 30,7 % – более 300 мин/неделю). При этом в Швеции и Дании обнаружен самый высокий уровень здорового населения (81,3 и 77,8 % соответственно), критерии «прехрупкости» и «хрупкости» встречались в этих странах наиболее редко (13,6 и 5,1 %; 13,9 и 8,4 % соответственно). «Хрупкость» наиболее часто встречалась среди населения Испании и Италии (16,6 и 17,2 % соответственно), критерии «прехрупкости» выявлены у 24,0 и 21,4 % населения данных стран соответственно. Австрия находилась на третьем месте в рейтинге по уровню ФА, так как половина населения этой страны занимается умеренной ФА более 150 минут в неделю и около 30,0 % населения – более 300 минут в неделю. По распространенности «хрупкости» среди населения Австрия занимала четвертую позицию и третье место по самому низкому уровню распространенности «прехрупкости». По результатам данного исследования обнаружена значимая связь между долей населения, выполняющего рекомендации по минимальной аэробной ФА (≥ 150 мин/неделю) и отсутствием критериев «прехрупкости» и «хрупкости» ($R = -0,745$, $p = 0,008$). Выявлена также значимая корреляция между долей населения, выполняющего рекомендации по оптимальному уровню аэробной ФА (≥ 300 мин/неделю), и частью населения, имеющего «прехрупкость» или «хрупкость» ($R = -0,691$, $p = 0,019$). Данные, полученные в исследовании Haider S. и соавторов [155], подтвердили значимость ФА для развития «прехрупкости» и «хрупкости» среди пожилого населения. К сожалению, патогенетические особенности влияния ФА населения на риск развития старческой астении до сих пор не изучены, так как большая часть проведенных исследований ограничилась изучением лишь уровня ФА и факта наличия старческой астении. Проспективных исследований, оценивающих прогностическую роль ФА населения в отношении риска развития «хрупкости», нет [10].

Следует помнить и о том, что современные исследования в качестве популяции пожилых лиц оценивают тех, кто родился в период первой половины XX в., известного ограничениями в уровне благосостояния населения некоторых

стран, в том числе и России. Эти ограничения отразились на уровне образования, характере питания, склонности к вредным привычкам и формировании социально-экономического гендерного неравенства. Безусловно, люди, рожденные в последние 50–60 лет, могут иметь иной профиль факторов риска [1; 115].

При этом особенности механизмов развития «хрупкости» до сих пор не ясны. Патологические пути, которые могут лежать в основе развития ССА, представляют собой мультисистемный каскад, который включает нарушения нейрогормональной, метаболической, воспалительной и иммунологической регуляции. Этот каскад патологических реакций приводит к усилению катаболических процессов и окислительного стресса, что способствует высвобождению провоспалительных медиаторов [40]. Активация биомаркеров воспаления приводит к усугублению катаболических процессов, способствующих, в свою очередь, возникновению «хрупкости». В результате дисбаланса между анаболическими и катаболическими процессами происходит снижение мышечной массы и силы, приводя к развитию саркопении, кахексии и старческой астении. Тем не менее, множественные патологические механизмы, лежащие в основе развития ССА, остаются лишь частично изученными.

Потенциальная модель для патологического пути развития ССА включает в себя дефектную митофагию и митохондриальную дисфункцию внутри кардиомиоцитов и скелетных мышц, что вызывает гибель клеток и активацию врожденного иммунитета с последующим индуцированием хронического системного воспаления [223]. Так, в одном из экспериментальных исследований было показано, что процесс митофагии в миокарде приводит к митохондриальной дисфункции [90]. Кроме того, дефектная митофагия в миокарде приводит к гибели клеток и высвобождению митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая активирует TLR-9 (мембраносвязанные врожденные иммунные рецепторы), что вызывает воспаление миокарда, перегрузку давлением и патологическую гипертрофию миокарда, в итоге развивается СН [90].

Дефектная митофагия также приводит к накоплению дефектных митохондрий, которые производят больше провоспалительных сигналов, способствуя митохондриальному повреждению молекулярных структур [210].

Подобный сюжет патофизиологических реакций описан и для скелетных мышц в процессе старения [92]. У пациентов старческого возраста уровень бесклеточной ДНК в плазме закономерно повышается с возрастом, приводя к активации TLR-9, что способствует выработке провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α)) и активации ко-стимулирующих молекул на дендритных клетках и макрофагах, врожденных сигнальных иммунных клетках [70]. При этом уровень ДНК плазмы крови, который возрастает у пациентов старческого возраста, коррелирует с наличием ССА в пожилой когорте пациентов.

Процессы старения организма, даже у здоровых лиц, неразрывно связаны с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов [178]. Слабо выраженное воспаление при процессе старения организма может быть стерильным или микробным. Стерильное воспаление может возникнуть в результате разрушения жировой ткани, скелетной мускулатуры или кардиомиоцитов [186]. «Хрупкость» ассоциируется с высоким уровнем циркулирующих ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов, данные медиаторы также повышены у пациентов с ИБС и СН [196]. В настоящее время активно обсуждается ряд возможных механизмов развития ССА: генетическое программирование, накопление мутаций, антагонистическая плейотропия (процесс, в котором гены, участвующие в поддержании хорошего физического состояния, становятся пагубными по мере старения организма) и накопление поврежденных белков [148]. Таким образом, клеточное старение в таких структурах, как жировая ткань, лимфатическая система или сосудистое русло, может приводить к хроническому воспалению. Воспаление запускает процесс развития «хрупкости» и негативно влияет на функцию миокарда через отрицательные эффекты циркулирующих цитокинов [9; 196].

1.2 Сложности диагностики синдрома старческой астении среди населения различных стран

Основным препятствием для скрининга преастении и ССА является отсутствие четких критериев диагностики. В настоящее время выделяют два метода оценки ССА, созданных на основе моделей развития старческой астении. Фенотипическая модель была разработана Fried L. P. и коллегами [287] на основании результатов Cardiovascular Health Study – когортного исследования, включившего более 5 тыс. пациентов в возрасте 65 лет и старше. Данная модель ССА включает сочетание пяти критериев: непреднамеренной потери веса минимум на 4,5 кг (10 фунтов) или более 5,0 % от массы тела пациента за прошедший год, доказанного динамометрически снижения силы кисти (минимум на 20,0 % от нормы в зависимости от пола и индекса массы тела (ИМС)), выраженной слабости и повышенной утомляемости, снижения скорости передвижения на 20,0 % и более от нормы (определяется как время ходьбы на расстояние 4,6 м (15 футов), норма рассчитывается в зависимости от пола и роста), низкого уровня ФА (расход ккал для мужчин – менее 383 ккал/неделю, для женщин – менее 270 ккал/неделю). При этом диагноз ССА имеет место при наличии трех и более симптомов, в случае же присутствия одного или двух из них имеет место старческая преастения. В исследовании Cardiovascular Health Study ССА был выявлен у 7,0 % пациентов, а преастении – у 47,0 %. Однако следует отметить, что к ограничениям данного исследования относится исключение пациентов с такими распространенными среди пожилых людей заболеваниями, как деменция, депрессия, болезнь Паркинсона и инсульт. Несмотря на широкое применение данной модели в различных исследованиях, она является достаточно трудоемкой для реальной клинической практики [10].

Другая модель развития ССА – модель накопления «дефицитов», или ИСА, была разработана Rockwood K. и соавторами [201] на основании результатов исследования Canadian Study of Health and Aging, включившего 10 263 человека,

средний возраст пациентов составил 82 года (диапазон от 65 до 106 лет), 18,7 % были в возрастной группе от 65 до 74 лет, 46,3 % – в возрасте от 75 до 84 лет и 34,9 % – в возрасте от 85 и старше. Целью данной работы являлось изучение эпидемиологии деменции среди людей старше 73 лет, проживающих в Канаде. Авторами был предложен список из 70 вопросов, которые были названы «дефицитами» и включили в себя различные заболевания, симптомы и гериатрические синдромы. ИСА рассчитывался по завершении комплексной оценки как отношение имеющихся у пациента «дефицитов» к их общему числу: чем ближе полученное значение индекса приближается к единице, тем в большей степени выражен ССА. По результатам исследования «хрупкость» стала рассматриваться как накопленный «дефицит». Также было показано, что накопление «дефицитов» увеличивается с возрастом, в среднем со скоростью 3,0 % в год [188; 201].

Помимо представленных методов, в настоящее время широко используются модифицированные опросники, направленные на скрининг пациентов с целью выявления критериев преастении и ССА. В одном из исследований, проведенном в поликлиниках Москвы с 2014 по 2015 г. [8], приняли участие 395 пациентов, средний возраст которых составил 65–93 года (из них женщины – 80,4 %, мужчины – 19,6 %, вдовы/вдовцы – 47,2 %, одиноко проживающие – 32,6 %, высшее образование имеют – 54,8 %, среднее специальное – 28,7 %, продолжают трудовую деятельность – 9,0 %), им предлагалось анкетирование по опроснику «Возраст не помеха», состоящему из семи простых вопросов. По результатам анкетирования большинство пациентов (72,5 %) положительно ответили на вопросы о нарушении памяти, понимания, ориентации и способности планирования. У 54,6 % пациентов ограничение в повседневной деятельности вызывает нарушение слуха и зрения, у 46,5 % анкетированных были трудности при ходьбе. Кроме того, 40,9 % обозначили снижение настроения и эпизоды недержания мочи, 23,0 % отметили наличие травм, связанных с падением в течение последнего года, быстрое снижение массы тела – 14,3 % анкетированных. Анализируя полученные данные, можно сказать, что опросник «Возраст не

помеха» имеет высокую специфичность (89,0 %), но низкую чувствительность (27,0 %). В данном исследовании проводилось сравнение между результатами анкетирования и оценкой по моделям фенотипа и накопления дефицитов. Распространенность ССА по модели фенотипа «хрупкости» составила 8,9 %, преастении – 61,3 %, по модели накопления «дефицитов» – 4,2 и 45,0 % соответственно. Результаты анкетирования статистически значимо коррелировали с оценкой по моделям фенотипа и накопления «дефицита» (корреляция Спирмена – 0,4 и 0,41, $p < 0,001$). Таким образом, опросник «Возраст не помеха» может применяться для скрининга пациентов на амбулаторном этапе с целью выявления как преастении, так и ССА.

В систематическом обзоре Clegg A. и соавторов [73] был осуществлен анализ результатов нескольких проспективных исследований по оценке различных простых диагностических тестов для выявления ССА за период с 1990 по 2013 г. Проводилось изучение чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности простых диагностических тестов для выявления ССА, таких как скорость ходьбы, «PRISMA-7», тест «Встань и иди», по сравнению с фенотипической моделью. В окончательный анализ было включено 3 261 человек [249; 277]. Средний возраст изучаемой выборки составил 74 года (70,0–78,6 года). Из них 47,5 % были мужчины, женщины – 52,5 %. Средняя распространенность ССА составила 10,5 % (7,7–11,6 %). При сравнении были получены следующие результаты: скорость походки обладает высокой чувствительностью (99,0 %), но умеренной специфичностью (64,0 %), чувствительность и специфичность опросника «PRISMA-7» составили 83,0 %. Оценка теста «Встань и иди» обладает высокой чувствительностью (93,0 %) и специфичностью (62,0 %). Данные обзора показали, что такие диагностические тесты, как скорость ходьбы, «PRISMA-7» и тест «Встань и иди», имеют относительно высокую чувствительность, но специфичность их ограничена, ввиду чего можно получить ложноположительные результаты, что снижает точность данных тестов. С учетом вышесказанного представленные тесты могут быть

применены в совокупности с другими диагностическими методами для выявления ССА.

Одним, на первый взгляд наиболее простым, но не менее важным методом диагностики ССА, является оценка питания. Питание и ССА неотъемлемо связаны, поскольку дефицит питания является одним из определяющих факторов развития ССА. Неадекватное питание чаще всего связано со многими состояниями, такими как повышенный риск обострения хронических заболеваний, снижение антиоксидантной защиты организма, нарушение иммунитета, высокий риск остеопоротических переломов, «хрупкость». Правильное сбалансированное питание важно не только для профилактики и лечения различных заболеваний, но и для улучшения качества жизни людей [194]. Однако данные о взаимосвязи различных параметров питания и «хрупкости» ограничены и неоднозначны. Jayanama K. и соавторы [140], по данным Национального обследования здоровья и питания за 2003–2004 гг. и 2005–2006 гг. (NHANES – это серия общедоступных перекрестных опросов среди жителей Соединенных Штатов Америки (США)), оценили связь между индивидуальными параметрами, связанными с питанием и наличием «хрупкости», смертностью, и возможностью влияния различных характеристик питания на риск смертности. Исследование включало 9 030 участников, 990 человек были исключены ввиду отсутствия признаков ССА. Данные о питании были представлены 84 параметрами, из них 34 содержали информацию о потреблении энергии и питательных веществ в течение 24 часов перед интервью, 5 антропометрических измерений, анализы крови, связанные с питанием (глюкоза, холестерин, общий белок, альбумины, железо крови, креатинин и др.). Индекс «хрупкости» (FI) включал 36 пунктов и был модифицирован из ранее подтвержденного индекса «хрупкости» в NHANES. Из FI были исключены все вопросы о питании. Пациенты были разделены на четыре группы FI: $FI \leq 0,1$ (без признаков ССА), $0,1 < FI \leq 0,2$ (уязвимая группа), $0,2 < FI \leq 0,3$ (с признаками преастении) и $FI > 0,3$ (с ССА). Индекс питания включал 41 параметр, каждый параметр питания оценивался как 1, если значение выходило за пределы нормального диапазона – 0.

Результаты данного исследования были неоднозначны. Взаимосвязи между отдельными параметрами, связанными с питанием и «хрупкостью», изменялись в зависимости от выраженности ССА: $FI \leq 0,1$ –56,7 %; $0,1 < FI \leq 0,2$ –22,2 %; $0,2 < FI \leq 0,3$ –11,2 % и $FI > 0,3$ –9,8 %.

По результатам антропометрических измерений, только процент лиц с низкой массой тела и низкой толщиной подкожно-жировой складки достоверно не различался между группами лиц с FI. Группа лиц, у которых были отклонения в анализах крови, значительно различалась между группами FI практически по всем переменным. Данное исследование установило связь со смертностью от всех причин с одним параметром в группе $FI \leq 0,1$, 17 параметрами в группе $0,1 < FI \leq 0,2$, 11 параметрами в группе $0,2 < FI \leq 0,3$ и 16 параметрами в группе $FI > 0,3$. Результаты анализов показали, что только низкий уровень витамина D в сыворотке крови значимо увеличивал риск смертности на всех уровнях «хрупкости». При объединении параметров, связанных с питанием, но не связанных с уровнем смертности, индекс питания коррелировал с высоким риском смертности среди лиц, имеющих высокие показатели FI. В целом результаты исследования подтверждают существующую связь между ССА и питанием. Плохое состояние питания повышает смертность независимо от возраста, пола, семейного положения и образования, особенно у населения с ССА [142; 235]. В исследовании Bollwein J. с соавторами [213] определялась связь между результатами опросника «Минимальная оценка питания» (MNA) и ССА у пациентов старше 75 лет. В исследовании принимало участие 206 человек, из них 66,0 % были женщины. С пациентами проводилось анкетирование по опроснику MNA, где менее 17 баллов – недоедание, а 17,0–23,5 балла – риск недоедания [151; 152]. По результатам исследования 15,5 % пациентов имели ССА, 39,8 % – преастению, среди 44,7 % не был выявлен ССА. Дефицит питания у пациентов с признаками «хрупкости» составил 15,1 %, а риску недоедания были подвержены 2,2 % пациентов, которые не имели ССА. Следовательно, 90,0 % пациентов, которые страдали ССА, также были подвержены риску недоедания. Результаты

проведенного исследования говорят о тесной взаимосвязи питания с ССА у пациентов старше 75 лет.

Еще одним исследованием, в результате которого происходила оценка питания с использованием опросника MNA у пациентов старше 60 лет и изучалась взаимосвязь питания с функциональной активностью обследуемых, стала работа Oliveira M. R. и соавторов [215]. Исследование проводилось в условиях стационара общего профиля, было включено 240 человек (женщин – 127, мужчин – 113). Состояние питания оценивалось посредством опросника MNA, а функциональная активность – с помощью опросников «Инструментальная активность в повседневной жизни» (IADL) и «Активность повседневной жизни» (ADL) [107]. При оценке питания были получены следующие результаты: 33,8 % пациентов питались адекватно с точки зрения состояния питания, 37,1 % имели погрешности в питании, среди 29,1 % обследованных был выявлен выраженный дефицит питания. Связь между питанием и функциональной активностью пациентов старше 60 лет обнаружена у 50,0 % недоедающих. Авторы на основании полученных результатов исследования пришли к выводу, что опросник MNA может быть применен для скрининга ССА, так как он обладает высокой чувствительностью и специфичностью. С его помощью возможно выявлять риск недоедания до того, как произойдет серьезное изменение веса, а ежедневный контроль приема пищи может быть полезен для предотвращения саркопении и ухудшения функционального состояния пациентов пожилого возраста. Также опросники IADL и ADL показали, что существует взаимосвязь между питанием и функциональной активностью. Недоедание ухудшает функциональное состояние человека, и, наоборот, ухудшение функционального статуса негативно влияет на потребление пищи. С учетом всего вышесказанного оценка питания является важнейшим критерием для ранней диагностики ССА. Правильное, сбалансированное питание как отдельно, так и в сочетании с другими факторами (например, ФА), вероятно, сможет отсрочить развитие «хрупкости» у пожилых пациентов, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Низкий уровень ФА среди населения различных стран, по результатам многих исследований, оказывает влияние на развитие ССА и преастении. В работе Castell M. V. и соавторов [228] оценивались распространенность «хрупкости» и показатель скорости ходьбы среди городского населения Мадрида (Испания), а также определялось наличие связи между двумя показателями с точки зрения диагностики ССА. В исследовании приняли участие 1 327 человек в возрасте 65 лет и старше, проживающих в Мадриде. Женщины составили 53,4 % (708/1327), средний возраст пациентов – (75,4 ± 7,4) года (диапазон 65–104). ССА оценивался с помощью фенотипической модели Fried L. P., а скорость ходьбы рассматривалась как отдельный показатель, и точка отсчета была от 0,8 до 0,9 м/с, выше которой можно исключить «хрупкость». По результатам исследования у 143 пациентов выявлена «хрупкость», распространенность ССА была выше у женщин (ОШ = 13,7, 95 % ДИ: 11,4–16,3), чем у мужчин (ОШ = 6,0, 95 % ДИ: 4,2–8,4), и увеличивалась с возрастом. Скорость ходьбы менее 0,8 м/с выявлена у 42,6 % человек, а скорость ходьбы менее 0,9 м/с – у 50,2 %. ССА в выборке в возрасте 75 лет и старше может быть исключен у 99,9 % со скоростью ходьбы $\geq 0,8$ м/с и у 100,0 % людей со скоростью ходьбы $\geq 0,9$ м/с. Полученные данные подтверждают, что скорость ходьбы $\geq 0,9$ м/с исключает наличие ССА, а скорость ходьбы $\leq 0,8$ м/с, наоборот, повышает вероятность диагноза «хрупкости». Таким образом, тест измерения скорости ходьбы может быть применен для диагностики «хрупкости».

В исследовании Shinkai S. и соавторов [292], проходившем среди японского населения, сравнивались показатели ФА: сила сжатия кисти, равновесие, обычная и максимальная скорость ходьбы. Функциональное состояние оценивалось ежегодно в течение шести лет. Результаты данного исследования показали, что сила сжатия кисти и равновесие наиболее чувствительны к выявлению ССА у людей пожилого возраста с высоким риском функциональной зависимости. Также в данном исследовании было установлено, что значение показателей скорости ходьбы различается в зависимости от возрастной группы. Максимальная скорость ходьбы была наиболее чувствительна в отношении прогнозирования наступления

функциональной зависимости для лиц более молодого возраста ((65 ± 74) года). Обычная скорость ходьбы обладала более высокой чувствительностью среди обследованных пожилого возраста (75 лет и старше). Все вышеприведенные данные различных исследований подтверждают значимость определения уровня ФА для выявления ССА и преаестении среди пожилого населения. При этом уровень ФА представляет собой один из диагностических методов выявления «хрупкости», но не может прогнозировать развитие преаестении или ССА.

По данным многочисленных исследований, наличие «хрупкости» у пациентов пожилого возраста часто сопровождается повышенным риском падений, переломов, развитием остеопороза и саркопении. С целью диагностики вышеперечисленных состояний применяются рентгенологическое исследование, компьютерная томография. Так, в работе Ensrud К. Е. и соавторов [109] рассматривалась связь между «хрупкостью» пациентов и высокими рисками падения и остеопоротических переломов и смертью. По результатам исследования, в сравнении с женщинами без признаков «хрупкости» риск повторных падений у женщин с преаестенией составил 11,0 % (ОШ = 1,23, 95 % ДИ: 1,02–1,48), а с ССА – 20,0 % (ОШ = 1,38, 95 % ДИ: 1,02–1,88). Риск переломов для пациенток с преаестенией составил 11,0 % (многовариантное отношение рисков (МНР) = 1,27, 95 % ДИ: 1,04–1,56), для «хрупких» женщин – 14,0 % (МНР = 1,40, 95 % ДИ: 1,03–1,90). Что касается связи «хрупкости» и риска смертности, женщины с преаестенией имели увеличение риска в 1,3 раза (МНР = 1,32, 95 % ДИ: 1,18–1,48), а пациентки с ССА – в 1,8 раза (МНР = 1,82, 95 % ДИ: 1,56–2,13).

В еще одном исследовании, Ensrud К. Е. и соавторов [77], проводилось сравнение индекса SOF (исследование остеопоротических переломов) с более сложным индексом CHS (исследование ССЗ) с целью прогнозирования падений, инвалидности, переломов и смерти у женщин 69 лет и старше. Женщины с признаками ССА подвержены высоким рискам повторных падений – 19,0–20,0 % (2,4), перелома бедра – 14,0–15,0 % (1,7–1,8), инвалидизации – 49,0–53,0 % (2,2–2,8) и смерти – 69,0–65,0 % (2,4–2,7) ($p < 0,001$ для всех моделей). Данные

результаты подтвердили, что индекс SOF, как и индекс CHS, может применяться для диагностики «хрупкости».

Интересные данные представлены в исследовании Khatib J. и соавторов [191], целью которого было определение эффективности двухэнергетической рентгенологической абсорбциометрии для диагностики «хрупкости» среди мужчин в возрасте 70 лет и старше. В исследование было включено 143 человека, 55 пациентам была выполнена двухэнергетическая рентгенологическая абсорбциометрия. Авторами продемонстрирована высокая вероятность выявления «хрупкости» с применением двухэнергетической рентгенологической абсорбциометрии. У 13 (24,0 %) мужчин была нормальная минеральная плотность костей, у 30 (54,0 %) – признаки остеопении, у 12 (22,0 %) – остеопороза. Таким образом, широкое применение двухэнергетической рентгенологической абсорбциометрии может повысить вероятность выявления пациентов с преаестенией и ССА.

В когортном исследовании Kaplan S. J. и соавторы [189] определили с помощью результатов компьютерной томографии наличие связи между саркопенией и/или остеопенией и годовой смертностью среди пациентов пожилого возраста с травмой. Из 450 пациентов, включенных в исследование, 289 (64,0 %) человек имели как минимум один рентгенологический показатель «хрупкости». Пациенты были поделены на четыре группы: у 74 (16,4 %) человек была диагностирована как саркопения, так и остеопения, у 167 (37,1 %) – только саркопения, у 48 (10,7 %) – остеопения и 161 (35,8 %) – без рентгенологических показателей саркопении и остеопении. У 408 пациентов саркопения и остеопения были связаны с высоким риском однолетней смертности. Для саркопении риск смертности составил 10,3 % (95 % ДИ: 1,3–78,8, $p = 0,03$), остеопении – 11,9 % (95 % ДИ: 1,3–107,4, $p = 0,03$), а для сочетания саркопении и остеопении – 9,4 % (95 % ДИ: 1,2–75,4, $p = 0,03$). С учетом высокой доступности компьютерной томографии скрининг радиологических показателей ССА способствует ранней диагностике пациентов с «хрупкостью». Представленные данные различных исследований еще раз подтверждают необходимость диагностики ССА на более

раннем этапе, тем самым уменьшая риск инвалидизации и смертности среди лиц пожилого возраста.

В большинстве случаев для скрининга ССА используется FI, однако не стоит забывать о таких простых, но информативных методах, как лабораторная диагностика. В исследовании Howlett S. E. и соавторы [262] продемонстрировали, что FI в сочетании с лабораторными тестами эффективно определяет высокий риск смерти среди «хрупких» пациентов. В исследовании приняли участие 1 013 человек старше 65 лет, им проводилась оценка «хрупкости» с помощью FI, затем определяли лабораторный индекс «хрупкости» (FI-LAB), который включает в себя 21 лабораторный показатель (белок, альбумин, гемоглобин, глюкоза, кальций, калий, натрий, мочевины и т. д.). Наблюдение продолжалось в течение шести лет, основным результатом которого являлась оценка выживаемости участников. По завершении исследования были получены следующие результаты: из 1 013 участников 51,3 % умерли к шестому году. Среднее значение FI-LAB составило 0,27 (95 % ДИ: 0,050–0,63), при повышении FI-LAB коэффициент смертности увеличивался на 2,8 % (95 % ДИ: 1,02–1,04). В ряде других работ [165; 224; 252; 272] осуществлялась оценка одного или небольшого количества лабораторных показателей. В настоящее время роль лабораторных показателей представляет большой интерес как для патогенеза «хрупкости», так и для диагностики преаестии и ССА. В работе Darwin K. и соавторов [224] внимание было направлено на установление связи ССА с воспалительным процессом в организме на основе лабораторных показателей (трансферрин, фибриноген, гаптоглобин). В данном исследовании принимали участие мужчины и женщины, средний возраст которых составил $(80,6 \pm 6,4)$ года, наличие «хрупкости» было определено с помощью FI, затем проводился забор крови с последующим иммуноферментным анализом (ИФА), а также высокочувствительный ИФА на ИЛ-6. Полученные данные подтвердили, что как высокие показатели трансферрина были связаны с наличием «хрупкости» (без признаков ССА – $43,4 \pm 11,4$, преаестии – $54,3 \pm 11,9$, ССА – $58,3 \pm 10,2$, $p < 0,001$), так и высокий уровень фибриногена (без признаков ССА – $40,6 \pm 9,3$, преаестии – $51,2 \pm 19,5$,

ССА – $70,4 \pm 17,5$, $p < 0,0001$) и ИЛ-6 (преаестения – $0,13 \pm 0,33$, ССА – $0,60 \pm 0,98$, $p = 0,0035$), а показатели гаптоглобина не различались во всех группах (без признаков ССА – $1,1 \pm 0,6$, преаестения – $1,3 \pm 0,6$, ССА – $1,3 \pm 0,6$, $p = 0,5$). Тем самым авторы установили связь ССА с более высокими концентрациями воспалительных гликопротеинов в плазме крови. Все вышеприведенные данные еще раз подтверждают, что для выявления ССА и преаестении могут быть использованы простые, рутинные методы лабораторной диагностики. Использование лабораторных методов диагностики «хрупкости» может повысить не только чувствительность физических тестов, но и внести вклад в изучение патофизиологических особенностей развития данного синдрома, способствовать раннему выявлению лиц с высоким риском развития ССА.

Таким образом, на сегодняшний день нет консенсусного мнения относительно инструмента для диагностики «хрупкости». С учетом высокой частоты встречаемости «хрупкости» среди населения различных стран и неблагоприятного прогноза для таких пациентов требуется доработка уже существующих методов диагностики или разработка новых, которые позволили бы выявлять ССА на раннем этапе [2].

1.3 Распространённость старческой астении среди населения различных возрастных групп

Герiatricкая концепция ССА представляет интерес для современного научного общества различных стран мира, учитывая тенденцию последних лет к увеличению продолжительности жизни населения [61; 163; 293]. Высокий уровень распространенности ССА может свидетельствовать о необходимости проведения профилактических мероприятий среди населения не только пожилого и старческого, но и среднего возраста [64; 104], тем более что ССА, несомненно, может быть обратимым на ранних стадиях его развития [285]. Основным

препятствием для диагностики ССА и преастении в популяционных исследованиях является отсутствие четких критериев данного синдрома. Благодаря исследованиям Fried L. P. и коллег [287], был изучен фенотип старческой астении, наличие которого прогнозировало развитие неблагоприятных исходов [58; 77; 109; 141; 143]. Тем не менее, количество крупных исследований по изучению распространенности ССА в различных странах мало не только из-за отсутствия четких критериев диагностики, но и социальных, культурных, региональных, политических и многих других различий, которые влияют на развитие и диагностику ССА. Распространенность фенотипа старческой астении ранее была наиболее широко изучена в Северной Америке, в последние несколько лет появляются данные для европейских стран [137; 236]. В настоящее время наиболее популярными остаются два метода оценки ССА, разработанных на основе моделей развития старческой астении – фенотипической и модели накопления «дефицитов» с расчетом индекса «хрупкости» [65; 144; 188; 201]. При этом недавно проведенный систематический обзор выявил несогласованность результатов скрининга «хрупкости» с помощью различных методов диагностики [81; 123; 189].

Распространенность ССА, по данным различных исследований, варьирует в широких пределах и зависит от множества факторов, таких как возраст изучаемой выборки, пол, раса, географические и экономические особенности места проживания, используемые критерии диагностики, уровень ФА и многих других. Например, в исследовании Fried L. P. и коллег [143] среди населения старше 65 лет мужчины имели критерии ССА в 31,5 %, а женщины – в 68,5 % случаев, $p < 0,001$. В исследовании Cesari M. и соавторов [137] из 81 участника исследования в возрасте $74,8 (\pm 6,8)$ года 8,8 % были «хрупкими» в соответствии с критериями фенотипической модели. Исследование, посвященное изучению распространенности преастении и астении среди мужчин в возрасте старше 65 лет и влиянию этих феноменов на отдаленный прогноз (12-летнее наблюдение), выявило 4,0 % астеничных и 40,0 % преастеничных участников [128]. ССА чаще всего выявлялся среди афроамериканцев (6,6 %) и азиатов (5,8 %).

У представителей белой расы он выявлен только в 3,8 %. Риск смерти при этом у хрупких мужчин был выше (95 % ДИ: 1,51–3,79, $p = 0,01$). Значимые корреляции между «хрупкостью» и высоким риском смерти были выше у более молодых мужчин ($p = 0,01$), однако и у пожилых мужчин наличие ССА было связано с повышением риска смерти. В исследовании здоровых женщин в возрасте от 70 до 79 лет «хрупкость» выявлена у 11,3 % [58]. В исследованиях, посвященных оценке риска остеопоротических переломов среди женщин в возрасте старше 69 лет, выявлено 16,3 % «хрупких» пациенток [77; 109]. В данных исследованиях у «хрупких» женщин был более высоким риск развития инвалидности (ОШ 2,2–2,8), различных переломов (ОР 1,4–1,5), переломов бедра (ОР 1,7–1,8) и смертности (ОР 2,4–2,7), $p < 0,001$. В ряде других исследований были получены еще более высокие показатели распространенности ССА. В одном из эпидемиологических исследований латиноамериканской популяции пожилых людей (старше 70 лет) выявлено 20,0 % «хрупких» пациентов [129]. В исследовании Mohr В. А. и коллег [264] среди населения в возрасте от 70 до 79 лет «хрупкость» выявлена в 11,0 % случаев, от 80 до 86 лет – в 36,5 %. Тенденция роста заболеваемости населения в последние годы свидетельствует о необходимости более раннего выявления симптомов ССА, так как признаки преастении зачастую могут встречаться среди населения средней возрастной категории (от 44 до 60 лет), но количество таких работ ограничено [111; 122; 291]. Таким образом, распространенность проявлений старческой астении среди населения варьирует в зависимости от выбранных границ возраста изучаемой выборки, пола, расы и ряда других факторов.

Помимо возраста и половой принадлежности, одними из важных факторов, определяющих частоту выявления ССА, являются социально-экономические условия и образ жизни людей. Так, в 2004 г. Европейским союзом было проведено мультидисциплинарное исследование, включившее население из 10 стран, таких как Австрия, Дания, Франция, Германия, Греция, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Швейцария [231]. Из 18 227 участников исследования в возрасте от 50 лет и старше отсутствие хотя бы одного критерия «хрупкости» оказалось

только у 9,0 % населения. Среди населения среднего возраста 4,1 % были «хрупкими», а у 37,4 % выявлены критерии «прехрупкости». Женщины в изучаемой выборке чаще страдали «хрупкостью» и «прехрупкостью» (5,2 и 42,0 % соответственно, $p < 0,001$), чем мужчины (2,9 и 32,7 % соответственно, $p < 0,001$). В группе старше 65 лет 17,0 % населения были «хрупкими» и 42,3 % – «прехрупкими». Женщины были «хрупкими» в 21,0 % и «прехрупкими» – в 42,7 % случаев. Мужчины в 11,9 % были «хрупкими» и в 41,9 % случаев – «прехрупкими» ($p < 0,001$). Среди населения в возрасте старше 65 лет «хрупкость» оказалась наиболее распространенной в Южной Европе (21,0 % – в Испании, 14,3 % – в Италии, 11,3 % – в Греции, 9,3 % – во Франции), тогда как во всех других странах она была ниже 9,0 %. «Прехрупкость» также наиболее часто встречалась в Испании (53,7 %), Италии (48,8 %) и Греции (45,8 %). Не было выявлено различий в распространенности ССА по полу, уровню образования, профессии, семейному положению или месту жительства. Таким образом, частота выявления ССА увеличивалась с возрастом и была выше у лиц с депрессией, инвалидностью, ССЗ и поражением центральной нервной системы. В одном из исследований Lewis E. G. и соавторов [281] проводили анализ распространенности ССА среди населения стран с низким и средним уровнем дохода с использованием критериев фенотипической модели. Распространенность фенотипа «хрупкости», рассчитанная по полным данным для 196 участников, составила 9,25 %. Однако исследования, оценивающие распространенность «хрупкости» в странах с различным уровнем дохода населения, единичны, что подтверждает необходимость проведения дополнительных эпидемиологических исследований в данной области.

1.4 Синдром старческой астении и коморбидность

Согласно результатам различных клинических исследований, пациенты с ССА обладают высокой степенью коморбидности [116]. Старческая астения зачастую сочетается с заболеваниями органов системы дыхания, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и раковыми образованиями различной локализации. Однако наиболее часто пациенты с ССА имеют ССЗ. Возможно, в основе этих состояний лежат общие факторы риска и патофизиологические механизмы. Так, в исследовании Veronese N. и коллег [245] был выявлен повышенный риск развития ССЗ среди «хрупких» (OR = 1,70, 95 % ДИ: 1,18–2,45, 66,0 %) и «прехрупких» пациентов (OR = 1,23, 95 % ДИ: 1,07–1,36, 67,0 %) по сравнению с пациентами без признаков «хрупкости». Авторы исследования на основании полученных результатов пришли к выводу, что «хрупкость» представляет собой независимый фактор риска развития ССЗ среди пожилых людей. В исследовании Ricci N. A. и коллег [112] из 761 участника 9,7 % были «хрупкими», 48,0 % – «прехрупкими» и 42,3 % не имели признаков «хрупкости». Наиболее распространенным фактором риска ССЗ у участников этого исследования была артериальная гипертензия (АГ) (84,4 %). Среди пациентов с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска выявлена наиболее высокая частота встречаемости «хрупкости» и «прехрупкости» ($p = 0,005$). Сахарный диабет (СД) 2 типа был также более распространен, по данным этого исследования, среди «хрупких» и «прехрупких» пациентов ($p \leq 0,001$). В другом клиническом исследовании выявлено, что среди «хрупких» пациентов со средним возрастом $74,5 (\pm 7,5)$ года чаще встречается повышение артериального давления в течение суток ($p = 0,02$), низкий уровень липопротеидов высокой плотности ($p = 0,03$) и абдоминальное ожирение ($p = 0,04$) по сравнению с пациентами без признаков «хрупкости» соответствующего возраста [54]. Таким образом, ССЗ могут быть ассоциированы с ССА [220].

Наличие «хрупкости» зачастую рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза и высокого уровня смертности. В многоцентровом обсервационном исследовании Намано J. и соавторов [157], которое проводилось среди 382 амбулаторных пациентов со средним возрастом 77,4 ($\pm 7,9$) года, во время прохождения осмотра у врачей общей практики было выявлено, что старческая астения явилась одним из факторов наряду с неврологическими заболеваниями, раком и заболеваниями почек, определяющим более высокий риск развития осложнений и смерти (17,3 %). В исследовании Lauerman M. H. и соавторов [81] оценивали рентгенографические атрибуты старческой астении у 489 пациентов с травмами старше 40 лет. Измерялись множественные маркеры рентгенографической «хрупкости»: саркопения, остеопения, сосудистые кальцификации, саркопеническое ожирение, эмфизема, объем почек, дегенерация шейного отдела позвоночника и атрофия головного мозга. В результате исследования была выявлена значимая корреляция между наличием ССА по данным комплексной рентгенографической оценки и неблагоприятным прогнозом (относительный риск (ОР) = 2,39, 95 % ДИ: 1,10–5,18, $p = 0,03$). В проспективном исследовании Cardona M. и соавторов [242] среди пациентов старше 65 лет, которые были госпитализированы по разным причинам в стационар, самым значимым независимым предиктором краткосрочной смерти было наличие ССА, при этом риск смерти увеличивался в два раза.

В настоящее время проведено несколько клинических исследований по изучению прогностической роли «хрупкости» у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В одном из систематических обзоров 10 исследований с участием 3033 пожилых пациентов, страдающих ХСН, выявлено, что «хрупкость», несомненно, имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении риска смертности от различных причин для данной когорты пациентов (ОШ = 1,70, 95 % ДИ: 1,41–2,04) [232]. В исследовании Afilalo J. и коллег [247], куда вошли только пожилые пациенты с тяжелой ИБС или СН, распространенность «хрупкости» составила 54,0 % и была достоверно

связана с высоким риском смертности от различных причин (ОР 1,6–4,0). В исследовании Costa D. и коллег [133] была выявлена достоверная связь между «хрупкостью» и однолетней смертностью пациентов после госпитализации в стационар с острой СН (ОШ = 2,03, 95 % ДИ: 1,18–3,48, $p = 0,014$). В одном из крупных проспективных исследований, в которое вошли 497 пациентов с СН и продолжительностью наблюдения один год, средним возрастом изучаемой выборки 85,2 ($\pm 7,3$) года, 57,5 % оказались «хрупкими» в соответствии с критериями фенотипической модели [276]. Смертность была выше среди пациентов с низкой ФА (ОШ = 1,64, 95 % ДИ: 1,10–2,45) и истощением (ОШ = 1,83, 95 % ДИ: 1,21–2,77). «Хрупкость» была связана с повышенным риском повторных госпитализаций (ОШ = 1,66, 95 % ДИ: 1,17–2,36) и снижением функциональных резервов организма (ОШ = 1,67, 95 % ДИ: 1,01–2,79). Среди пожилых амбулаторных пациентов с СН «хрупкость» также была связана с повышенным риском смертности в течение одного года, повторными госпитализациями и функциональным снижением ($p < 0,01$). Однако до сих пор остается неизученным ряд вопросов по поводу особенностей диагностики ССА у пациентов с СН [138]. Большинство ранее проведенных исследований исключало пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые имеют наиболее высокий риск развития ССА [114]. Точные методы диагностики ССА у пожилых пациентов с СН должны быть, в первую очередь, многофакторны и направлены на раннее выявление в рутинной практике врачами первичного амбулаторного звена здравоохранения [98].

Еще одним важным составляющим связи ССА с ССЗ является высокая частота обнаружения у данной когорты пациентов нарушений ритма сердца, прежде всего фибрилляции предсердий (ФП). В исследовании Pulignano G. и соавторов [169] наличие ФП у пациентов с ХСН ассоциировалось с ССА независимо от возраста, анемии, депрессии и низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ($p < 0,001$). Возможность использования ССА как независимого предиктора неблагоприятного прогноза для пациентов с ФП старше 65 лет рассматривается в нескольких последних крупных исследованиях наряду с

такими прогностическими шкалами, как CHADS-VASc и HAS-BLED (OR = 4,007, 95 % ДИ: 2,48–6,48, $p < 0,001$) [121; 217]. В одном из последних крупных систематических обзоров результатов 20 исследований, проведенных в период с 2013 по 2017 г., выявлено, что сочетание ФП с «хрупкостью» ассоциировано с увеличением частоты инсультов, смертности от различных причин, тяжести клинической картины и увеличением продолжительности пребывания в стационаре [195]. Так, в исследовании Peregа V. и коллег [279], проведенном в одном из стационаров Сиднея (Австралия), у 64,0 % пациентов с ФП были выявлены критерии фенотипической модели ССА. При этом у «хрупких» пациентов чаще развивались осложнения в виде эмболического инсульта (OR = 3,5, 95 % ДИ: 1,0–12,0, $p < 0,050$), выявлены небольшое увеличение риска развития крупных кровотечений (OR = 1,5, 95 % ДИ: 0,7–3,0, $p = 0,29$) и более высокие показатели смертности (OR = 2,8, 95 % ДИ: 1,2–6,5, $p = 0,01$). В другом исследовании Во М. и коллеги [100] обнаружили, что сочетание «хрупкости» с ФП непосредственно связано с высоким риском смертности по сравнению с пациентами без ССА (OR = 2,77, 95 % ДИ: 1,44–5,33). На основании проведенных клинических исследований, посвященных изучению влияния «хрупкости» на прогноз пациентов с ФП, необходимо проводить обязательный скрининг ССА среди данной когорты пациентов, а также включать в работу меры по первичной и вторичной профилактике ССА с целью снижения риска смертности.

Роль «хрупкости» крайне важна в развитии, прогрессировании и осложненном течении заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом необходимо проведение дополнительных клинических исследований в данной области для получения более точных результатов с целью внедрения высокочувствительных методов диагностики ССА в клиническую практику и прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов среди «хрупких» пациентов пожилого возраста с ССЗ [10].

1.5 «Хрупкие» пациенты с ишемической болезнью сердца

Ишемическая болезнь сердца – чаще всего болезнь пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, независимо от возраста пациента, ИБС ассоциирована с высоким уровнем коморбидности, которая достигает 62,0 % среди лиц 65–74 лет, а среди населения 85 лет и старше – 82,0 % [4; 101]. Средняя продолжительность жизни населения растет, что приводит к более высокой распространенности ССЗ, в первую очередь ИБС.

Роль «хрупкости» в выживаемости и прогнозе пациентов, перенесших ОКС, активно обсуждается в последние годы. Так, в исследовании Patel A. и коллег [118], куда вошло 3 944 пациента, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в возрасте старше 65 лет наличие «хрупкости» определялось посредством ИСА (модели накопления дефицитов). Из 1275 пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST (STEMI), 192 (15,0 %) были «хрупкими», а среди 2 669 пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST (NSTEMI), – 902 (34,0 %) были «хрупкими». В течение 6 месяцев показатели смертности от всех причин (STEMI: 13,0 против 3,0 %, NSTEMI: 13,0 против 4,0 %) и смертности от ССЗ (STEMI: 6,0 против 1,4 %, NSTEMI: 3,2 против 1,2 %) были выше среди «хрупких» пациентов. ИСА был значимо связан с показателями 6-месячной смертности от всех причин (STEMI: 95 % ДИ: 1,37–2,22, $p < 0,001$; NSTEMI: 95 % ДИ: 1,40–1,87, $p < 0,001$), но не с показателями смертности от ССЗ (STEMI: $p = 0,99$, NSTEMI: $p = 0,93$). Результаты этой работы подтверждаются данными, полученными в другом исследовании, где наличие «хрупкости» у пациентов старше 75 лет после перенесенного ОКС без подъема сегмента ST ассоциировалось с высоким риском госпитальной летальности (ОШ = 4,6, 95 % ДИ: 1,3–16,8), одномесячной смертности (ОШ = 4,7, 95 % ДИ: 1,7–13,0), увеличением продолжительности госпитализации (ОШ = 2,2, 95 % ДИ: 1,3–3,7) [134]. В другом исследовании Sanchis J. с соавторами [117] выявили, что среди пациентов старше 65 лет, перенесших ОКС, «хрупкость» была единственным независимым

прогностическим фактором смертности из когорты гериатрических синдромов (OR = 1,25, 95 % ДИ: 1,15–1,36, p = 0,0001). В данном исследовании добавление именно показателя «хрупкости» к клинической прогностической модели повысило ее чувствительность (ОШ = 4,0, 95 % ДИ: 0,8–9,0). Использование показателя «хрупкости» в рамках этого исследования оказалось более эффективно в отношении прогнозирования риска госпитальной и отдаленной смертности, чем баллы по шкале GRACE. Таким образом, наличие ССА является неблагоприятным фактором для пациентов с ОКС. Оценка критериев «хрупкости» имеет важную прогностическую роль наряду с другими шкалами у пациентов с ОКС для более точного прогнозирования риска развития осложнений и летальных исходов. Кроме того, наличие ССА среди пожилых пациентов с ОКС, по данным нескольких исследований, является независимым предиктором высокого риска развития геморрагических событий на фоне применения двойной антиагрегантной терапии [135; 271]. При этом низкая приверженность врачей к использованию современных агрессивных методов управления ишемическими и геморрагическими событиями из-за повышенной уязвимости «хрупких» пациентов не всегда оправдана. Так, в ряде исследований выявлено значимое снижение риска развития ишемических событий среди пожилых «хрупких» пациентов с ФП на фоне приема пероральной антикоагулянтной терапии без повышения риска развития геморрагических осложнений [50; 274]. Противоречивые результаты данных исследований свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к «хрупким» пациентам [10].

Закономерно пациенты пожилого возраста все чаще подвергаются различным кардиохирургическим вмешательствам. При этом совершенствуются подходы к оперативному лечению пациентов старших возрастных групп путем применения более эффективных методов анестезиологической защиты и совершенствования способов нивелирования агрессивности хирургических вмешательств. В то же время биологический возраст считается одним из важных предикторов развития осложнений и высокой смертности хирургических пациентов, тем не менее, до сих пор нет оптимизированного инструмента для

смены тактики или проведения своевременной вторичной профилактики негативного влияния «патологического» старения на организм кардиохирургических пациентов [27; 62].

Все чаще в клинических исследованиях среди кардиохирургических больных встречается термин ССА, который является отражением не только мультиморбидности данной когорты пациентов, но и дезадаптивной послеоперационной реабилитации. При этом ряд авторов отмечает влияние данного синдрома на ближайший и отдаленный прогноз пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам [145; 146; 278]. В исследовании Afilalo J. и коллег [35] старческая астения среди пациентов с ИБС была выявлена от 20,0 до 46,0 % случаев. Qaуum S. обнаружил при использовании фенотипической модели «хрупкости», что 28,0 % пациентов с ИБС имели проявления ССА [234]. Старческая астения у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, встречается в 10,0–60,0 % случаев [53; 54; 162]. Такие противоречивые данные могут быть связаны с тем, что до сих пор во всем мире нет единого подхода к диагностике старческой астении, а также изучаемые в различных исследованиях выборки пациентов помимо экономико-географической специфики места проживания имеют разные половозрастные и расовые особенности. К настоящему времени разработано около 20 различных инструментов для скрининга ССА [123]. В основе большинства опросников, тестов и шкал лежит фенотипическая модель развития старческой астении (снижение скорости передвижения, массы тела, силы мышц).

Несмотря на то, что в настоящее время проведено небольшое количество исследований, направленных на изучение особенностей течения ИБС у «хрупких» пациентов, нет сомнений в единых патофизиологических процессах развития старческой астении и атеросклероза. По данным одного из исследований, наличие старческой астении наиболее часто сопровождалось стенозом ствола левой коронарной артерии более 50,0 % или трехсосудистым поражением коронарных артерий со стенозами более 70,0 % [102]. Атеросклероз возникает из-за повреждения эндотелия, что приводит к накоплению холестеринсодержащих

частиц липопротеинов низкой плотности в артериальной стенке, которые имеют тенденцию к окислению, затем запускается воспалительная реакция [193]. Активация как врожденного, так и адаптивного иммунитета способствует инициации и прогрессированию атерогенеза, от ранней эндотелиальной дисфункции до развития острых тромботических осложнений, вызванных разрывом или эрозией бляшки [48; 91; 158; 177; 192]. Моноциты, которые мигрируют в интиму артериальной стенки, дифференцируются в макрофаги, а затем трансформируются в пенистые клетки в липидно-некротическом ядре атеромы [177; 192]. Кристаллы холестерина и другие молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением, присутствующие в атеросклеротической бляшке, активируют воспалительные процессы внутри макрофагов, что приводит к высвобождению ИЛ-1 β , ИЛ-18 и прочих провоспалительных цитокинов [212], которые являются хемотаксическими для других воспалительных клеток, включая Т- и В-клетки [209]. Атеросклероз характеризуется массивным клеточным апоптозом и накоплением клеток с признаками старения, которые поддерживают провоспалительный статус и приводят к формированию некротического ядра, что в конечном итоге вызывает ломкость и разрыв бляшки, образование тромба и острые сосудистые окклюзии.

В атеросклеротических бляшках обнаруживают маркеры старения, такие как p16INK4A и опухолевый супрессор ARF (широко известный как p14ARF у людей и p19ARF у мышей), а также экспрессию SASP, который еще больше усиливает воспаление, одновременно производя металлопротеиназы, которые разрушают внеклеточный матрикс, дополнительно дестабилизируя атеросклеротическую бляшку [198]. В свою очередь, деградация внеклеточного матрикса вызывает пролиферацию и фенотипический сдвиг гладкомышечных клеток сосудов, которые мигрируют из медиального слоя и, синтезируя новый внеклеточный матрикс, создают фиброзную капсулу, которая стабилизирует атеросклеротические поражения. Однако в воспалительной среде гладкомышечные клетки сосудов подвергаются повреждению ДНК и чрезмерному укорочению теломер, что приводит к потере пролиферативной

способности или даже апоптозу [289]. Кроме того, выработка металлопротеиназ «старееющими» клетками может еще больше ослабить фиброзную покрышку. Таким образом, основные механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки нарушаются, и образуются дополнительные медиаторы, которые приводят к усилению воспалительной реакции [288]. Доклинические исследования показали, что активированные подтипы Т- и В-лимфоцитов в атеросклеротических бляшках способствуют их нестабильности, что приводит к увеличению риска ССЗ [190]. miRNAs стали важными регуляторами клеточной адгезии, пролиферации, липидного гомеостаза и синтеза воспалительных цитокинов, потенциально влияя на баланс между прогрессированием и регрессией атеросклеротических бляшек, хотя их механизм действия и связь с воспалением полностью не выяснены [105]. Таким образом, необходимо продолжить изучение единых патофизиологических процессов, лежащих в основе развития как ССА, так и атеросклероза, так как полученные результаты могут быть использованы для разработки мер по первичной и вторичной профилактике данных патологических состояний.

В ряде клинических исследований было выявлено, что синергизм ССА и ИБС повышает риск развития смертельного исхода в два раза [44; 122; 170]. Наиболее актуальной становится роль «хрупкости» для пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, подвергающихся КШ, как категория пациентов крайне высокого риска развития осложнений и неблагоприятных исходов. Но количество исследований, изучающих прогностическую значимость старческой астении в кардиохирургической клинике, мало [18; 35; 108; 167]. Несомненно, ССА вследствие множественных нарушений деятельности органов и систем способствует формированию мультиморбидности данных пациентов. Согласно результатам ранее проведенных клинических исследований, «хрупкие» пациенты обладают более высоким уровнем коморбидности [284], что вносит значимый вклад в оценку прогноза пациентов, нуждающихся в проведении планового кардиохирургического вмешательства. По результатам различных клинических исследований, наличие ССА является независимым предиктором высокого риска развития

периоперационных осложнений [43; 97; 124] и однолетней смертности [83] после проведения кардиохирургических вмешательств. Так, в исследовании Lee D. H. и коллег [108] наличие «хрупкости» являлось неблагоприятным маркером внутрибольничной смертности (ОШ = 1,8, 95 % ДИ: 1,1–3,0). В другом проспективном исследовании Lytwyn J. и коллег [278] такой предоперационный фактор, как ССА, в два раза увеличивал риск смерти через один год после проведения планового кардиохирургического вмешательства. Несколько исследований показали, что «хрупкие» пациенты значимо чаще имеют серьезные послеоперационные осложнения, более длительный период пребывания в стационаре, а также высокую 30-дневную и отдаленную смертность [125; 199; 273]. В связи с чем одним из актуальных направлений в области клинических исследований является разработка подходов к послеоперационной реабилитации данной категории пациентов. Так, Tamuleviciute-Prasciene E. и коллеги [113] обнаружили, что на фоне кардиореабилитации произошло повышение функциональной работоспособности у пациентов с ССА после коррекции клапанной патологии сердца. Кроме этого, авторы отмечали улучшение показателей качества жизни. В недавно проведенном исследовании Ushijima A. [99] «хрупкие» пациенты с ССЗ не показали прироста пикового потребления кислорода на фоне трехмесячного курса комплексной реабилитации с включением аэробных физических тренировок. Но необходимо отметить, что среди пациентов с ССА был выявлен прирост силовых показателей при проведении динамометрии, а также увеличение скорости ходьбы.

«Хрупкие» пациенты обладают отличительной чертой – мультиморбидностью, что может внести ценный прогностический вклад в существующие модели риска и определять оптимальные пути оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с ИБС. Мероприятия, направленные на улучшение исходов у «хрупких» пожилых пациентов с ССЗ, такие как междисциплинарная реабилитация, активно изучаются. «Хрупких» пациентов с ИБС следует рассматривать не как причину отказа от проведения медицинской

помощи, а, скорее, как необходимость оказания более индивидуализированной медицинской помощи [26].

Таким образом, учитывая увеличение продолжительности жизни населения различных стран, проблема ССА крайне актуальна. Вариабельность данных по уровню распространенности «хрупкости» и «прехрупкости» в популяции, исходя из результатов различных эпидемиологических и клинических исследований, высока. «Хрупкость» ухудшает качество жизни населения, повышает риск развития функциональных нарушений. На фоне ССА снижаются физиологические резервы и функции многих систем организма, что приводит к повышенной уязвимости «хрупкого» населения к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Важная роль «хрупкости» лежит в развитии, прогрессировании и осложненном течении ССЗ, и в первую очередь ИБС. Но до сих пор нет единого мнения относительно наиболее точного инструмента диагностики ССА. Ранее было предложено несколько методов скрининга «хрупкости», использование которых в рутинной клинической практике редко [93; 240]. В связи с чем требуется проведение дополнительных клинических исследований в данной области для получения более точных результатов с целью внедрения высокочувствительных методов диагностики ССА в клиническую практику и прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов среди «хрупких» пациентов среднего и пожилого возраста. Еще одним из наиболее важных, но до сих пор мало изученных направлений является разработка мер по первичной и вторичной профилактике, а также эффективных методов лечения ССА [10]. Решение данных вопросов может внести значимый вклад в развитие различных направлений по изучению роли старческой астении для пациентов с ИБС, подвергающихся КШ как классической модели стрессовой ситуации.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика пациентов

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 [26]. С учетом всех критериев включения и исключения в окончательный анализ вошло 387 пациентов. Диагноз ИБС верифицирован на основании рекомендаций ESC-2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (стабильной ИБС), наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования, включавших электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ), суточное мониторирование ЭКГ, коронароангиографию (КАГ). Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976 г.). Для оценки стадии СН была использована классификация Василенко В. Х. – Стражеско Н. Д. (1935 г.). Оценку ФК СН осуществляли по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964 г.) [18].

В настоящем исследовании под многососудистым поражением коронарных артерий подразумевалось: стенозы более 50,0 % в двух и более коронарных артериях диаметром не менее 1,5 мм с обязательным вовлечением передней нисходящей артерии или поражение ствола левой коронарной артерии более 50,0 %, в том числе в сочетании с поражением одной, двух или трех основных коронарных артерий. Оценка выраженности поражения коронарных артерий проводилась с помощью селективной КАГ по методике Judkins М. Р. (1967 г.).

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 ФК стенокардии напряжения;
- IV ФК ХСН;
- неконтролируемая 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 СД 2 типа (25,3 %). Не менее часто среди пациентов изучаемой выборки встречались заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) (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 (КЭЭ) вторым этапом (таблица 1) [18].

Традиционная оценка кардиохирургического риска проводилась с расчетом баллов по европейской шкале EuroSCORE II. Так, высокий риск кардиохирургических осложнений определялся лишь среди 2,3 % (9 человек) пациентов, 51,4 % (199 человек) пациентов относились к низкому хирургическому риску, а среди остальных 46,3 % (179 человек) пациентов был определен умеренный хирургический риск.

Таблица 1 – Исходная клинико-anamнестическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Показатель	Характеристика пациентов (n = 387)
Средний возраст, лет, Me [Q ₁ –Q ₃]	65 [59–69]
Мужчины, n (%)	283 (73,1)
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ –Q ₃]	29,3 [26,6–32,1]
Курильщик, n (%)	179 (46,3)
Давность ИБС, лет, Me [Q ₁ –Q ₃]	2 [1–5]
Стенокардия I–II ФК, n (%)	311 (80,4)
Стенокардия III ФК, n (%)	76 (19,6)
ПИКС, n (%)	221 (57,1)
АБЦА, n (%)	232 (59,9)
ХСН I–II, n (%)	355 (91,7)
ХСН III, n (%)	32 (8,3)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	73 (18,9)
ТИА/ОНМК в анамнезе, n (%)	43 (11,1)
КЭЭ в анамнезе, n (%)	4 (1,0)
ЯБ, n (%)	18 (4,7)
АГ, n (%)	323 (83,5)
ФП/ТП в предоперационном периоде, n (%)	44 (11,4)
Имплантация ЭКС в анамнезе, n (%)	2 (0,5)
СД 2 типа, n (%)	98 (25,3)
НТГ, n (%)	74 (19,1)
ЗАНК, n (%)	124 (32,0)
ХБП, n (%)	48 (12,4)
БА, n (%)	12 (3,1)
ХБ, n (%)	27 (7,0)
ХОБЛ, n (%)	17 (4,4)
Стеноз ствола левой коронарной артерии, n (%)	86 (22,2)
Количество пораженных артерий, шт, Me [Q ₁ –Q ₃]	2 [2–3]

При поступлении в кардиологическое отделение всем пациентам в течение 5–7 дней до проведения кардиохирургического вмешательства проводилась оценка ряда показателей: клинических (сбор анамнеза, физикальный осмотр, сопутствующая терапия), лабораторных (общий анализ крови, биохимия крови, липидограмма, показатели системы гемостаза, биомаркеры воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования), инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ, цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей).

При проведении анализа приверженности к приему медикаментозной терапии было выявлено, что большинство пациентов получали стандартную терапию лечения ИБС. В предоперационном периоде, согласно Национальным рекомендациям, пациенты получали основную базисную терапию ИБС, АГ, ХСН, а также терапию СД (таблица 2), которая включала в себя:

- ограничение потребления поваренной соли (< 1 г/сут);
- гипохолестериновую диету;
- антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, 100 мг/сут);
- бета-адреноблокаторы (бисопролола фумарат, 2,5–10 мг/сут);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- статины (розувастатин, 10–40 мг/сут).

Таблица 2 – Характеристика предоперационного лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, n (%)

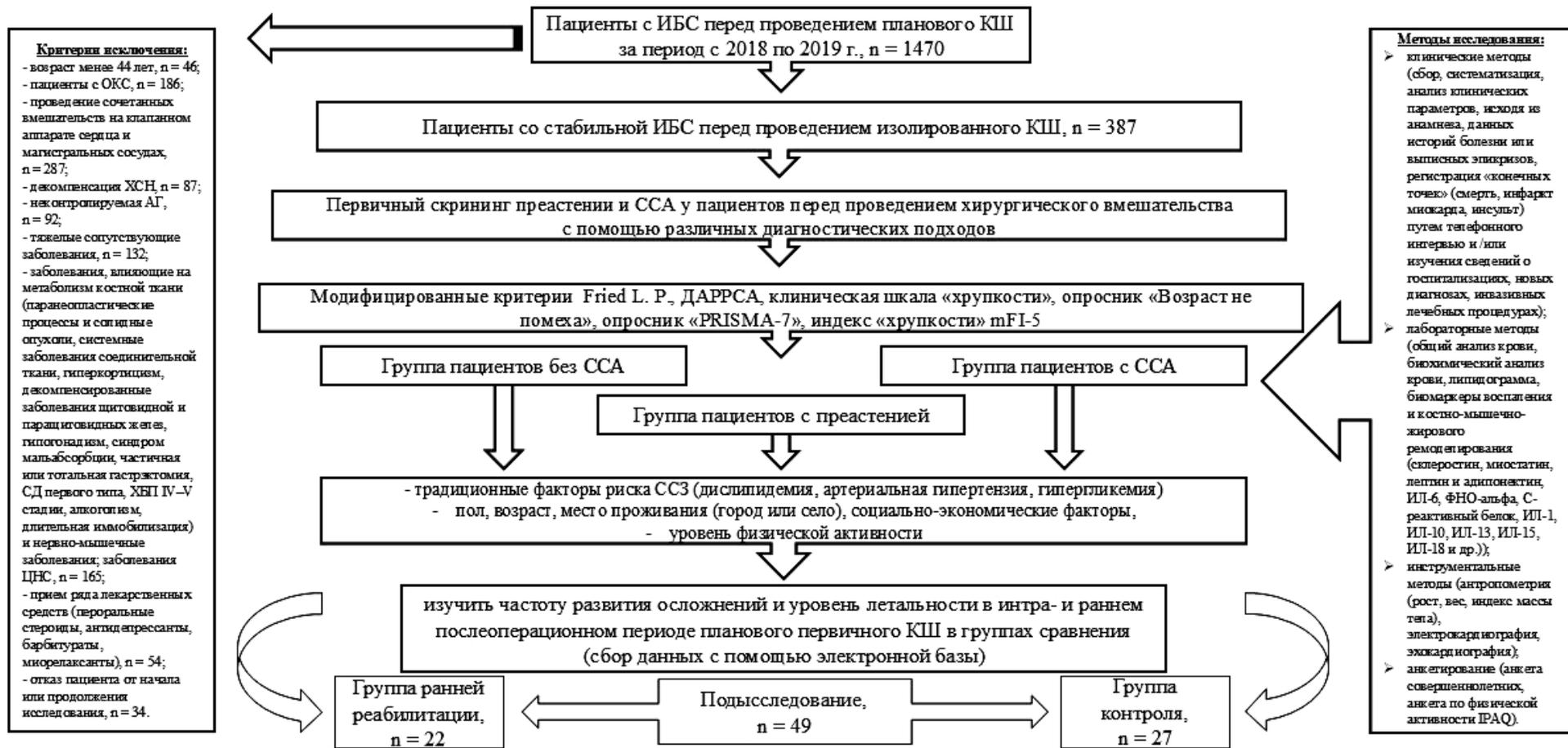
Группа препаратов	Значение, n = 387
Аспирин	323 (83,46)
Клопидогрел	60 (15,5)
Низкомолекулярные гепарины	44 (11,36)
Ингибиторы АПФ	239 (61,75)
БРА	84 (21,7)
Бета-адреноблокаторы	304 (78,55)
Статины	313 (80,87)
Блокаторы кальциевых каналов	182 (47,02)
Калийсберегающие диуретики	69 (17,82)
Другие диуретики	57 (14,72)
Инсулин	39 (10,1)
Другие гипогликемические препараты	58 (14,9)
Нитраты	11 (2,84)

Все пациенты, включенные в исследование, подверглись операции КШ с использованием ИК согласно стандартным протоколам, принятым в учреждении. Средняя продолжительность ИК составила 77 минут [65,0–95,0]. При применении ИК поддерживался уровень гематокрита более 20,0 %. Забор внутренних грудных артерий и венозных шунтов осуществлялся по принятым стандартным методикам. Для шунтирования передней нисходящей артерии использовалась левая внутренняя грудная артерия, для остальных артерий – аутовенозный шунт. Абсолютно все пациенты получили реваскуляризацию передней нисходящей артерии. Количество шунтов в среднем составило 2 [2–3]. После пережатия аорты производилась антеградная либо ретроградная кардиолегия. Среднее время пережатия аорты – 51 минута [40–62]. Длительность операции в среднем составила 205 минут [168,5–242,5]. Длительность искусственной вентиляции легких – 675 минут [546–844]. Кровопотеря в 1-е сутки после операции – 300 [250–450] мл, было проведено 112 (29,1 %) гемотрансфузий. Экстубация всех пациентов

осуществлялась в отделении интенсивной терапии при достижении стабильности гемодинамических показателей. Длительность пребывания пациентов в отделении реанимации во всех группах сравнения составила в среднем 22 часа.

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, ИМ, 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 с использованием шести диагностических подходов к диагностике ССА, изучаемых в настоящем исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Второй этап (через 1 год)

- оценить влияние преаортении 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 преаортении 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 преаортении 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

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методы диагностики преастиении и синдрома старческой астении

В настоящем исследовании диагностика преастиении и ССА проводилась с помощью шести различных подходов. Для первичного скрининга преастиении и старческой астении был использован опросник «Возраст не помеха». В ходе анализа один положительный ответ по опроснику «Возраст не помеха» оценивался как 1 балл, считалось общее количество баллов. Результат ≤ 2 баллов расценивался как отсутствие старческой астении, 3–4 балла – вероятно наличие преастиении, 5–7 баллов – крайне вероятно наличие старческой астении [7].

Тем пациентам, которые набрали по опроснику «Возраст не помеха» от 3 до 4 баллов, дополнительно выполнялась краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ) и/или динамометрия, тестирование по опроснику «Мини-Ког», согласно диагностическому алгоритму из российских рекомендаций по старческой астении (ДАРРСА) [7]. Если пациент по КБТФФ, которая заключалась в определении равновесия, скорости ходьбы и проведении теста с подъемом со стула, набирал ≤ 7 баллов и/или по опроснику «Мини-Ког» < 3 баллов, он был отнесен к категории пациентов с высокой вероятностью наличия «хрупкости», от 8 до 9 баллов по КБТФФ и > 3 баллов по опроснику «Мини-Ког» выявляли «прехрупкость», 10–12 баллов по КБТФФ и > 3 баллов по опроснику «Мини-Ког» давали возможность определить обследуемого в группу пациентов без ССА. С помощью опросника «Мини-Ког» изучалась когнитивная функция. Тестирование по данному опроснику заключалось в выполнении двух заданий «Запоминание слов» и «Рисование часов».

Мышечный компонент оценивался с помощью кистевой динамометрии, которая осуществлялась с использованием механического динамометра. Для

получения более точных результатов проводилось трехкратное измерение силы сжатия на правой и левой руке, время отдыха между подходами – не менее 30 секунд. Для оценки результатов использовалось максимальное значение. Критерии низкой силы сжатия определялись в зависимости от пола и ИМТ пациентов, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по «Старческой астении», разработанными в 2020 г. Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» [7].

Затем был применен европейский опросник «PRISMA-7», согласно которому один положительный ответ оценивается как 1 балл, считается общее количество баллов, наличие у пациента 3 и более баллов свидетельствует о высокой вероятности ССА [239].

Клиническая шкала «хрупкости» была разработана в ходе Канадского исследования здоровья и старения 2009 г. (CSHA) [246]. Данная шкала разделяет пациентов на семь категорий в зависимости от клинической картины:

1-я – лица с сохранным здоровьем, без ограничений в ФА (подтянутые, крепкие, активные, энергичные и целеустремленные лица, как правило, регулярно занимаются спортом и находятся в наиболее подходящей для своего возраста группе);

2-я – пациенты с хорошим здоровьем, у которых есть заболевания в неактивной фазе (лица, у которых нет активных симптомов заболевания, но они менее приспособлены в сравнении с представителями соответствующей возрастной группы, могут заниматься спортом или очень активны время от времени в зависимости от времени года);

3-я – пациенты с хорошим здоровьем и успешно пролеченными хроническими заболеваниями (симптомы ранее выявленного сопутствующего заболевания хорошо контролируются по сравнению с 4-й категорией пациентов);

4-я – «прехрупкие» пациенты (пациенты не являются откровенно зависимыми от посторонней помощи, но они обычно жалуются на «заторможенность» или

наличие симптомов какого-либо заболевания, пациенты с волнообразным течением заболеваний);

5-я – легкая степень старческой астении (пациенты с зависимостью от других в отношении инструментальной деятельности в повседневной жизни);

6-я – умеренно «хрупкие» пациенты (лица, требующие помощи как в инструментальной, так и в неинструментальной повседневной деятельности);

7-я – крайне «хрупкие» пациенты (пациенты, полностью зависящие от других в повседневной жизни, или неизлечимо больные пациенты, которым необходим постоянный уход).

Также в настоящем исследовании для диагностики старческой астении использовались пять критериев фенотипа «хрупкости», которые были разработаны американским врачом-гериатром и эпидемиологом Fried Linda P. [143]. Наличие у пациента одного или двух из нижеперечисленных критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P. свидетельствует о наличии «прехрупкости», три и более критерия говорят о высокой вероятности старческой астении: непреднамеренная потеря веса > 5 кг/год или потеря веса $> 5,0$ % за 3 месяца или $> 10,0$ % за 6 месяцев; снижение общей силы тела (снижение силы рук на $20,0$ %); субъективное ощущение утомления (отмечалось при отрицательном ответе пациента на вопрос: «Чувствуете ли вы себя полным энергии и силы?»); сниженная скорость ходьбы (для мужчин ростом ≤ 173 см скорость ходьбы $\leq 0,6$ м/с, ростом > 173 см – $\leq 0,7$ м/с; для женщин ростом ≤ 159 см – $\leq 0,6$ м/с, а ростом > 159 см – $\leq 0,7$ м/с соответственно); снижение общей активности (если пациент тратил на ходьбу ≤ 120 минут в неделю).

Для выявления «хрупкости» в настоящем исследовании был использован модифицированный индекс «хрупкости» – mFI-5, который включает в себя наличие у пациента в анамнезе АГ, СД, застойной СН в течение 30 дней до проведения хирургического вмешательства, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), и снижение функционального статуса пациента [266]. Каждому из вышеперечисленных критериев в ходе оценки индекса «хрупкости» mFI-5

присваивается 1 балл. Пациенты с оценкой mFI-5 выше или равной 2 баллам считались «хрупкими», в то время как пациенты с оценкой менее 2 баллов относились к категории пациентов без ССА.

2.2.2 Методы оценки социально-экономического статуса и уровня физической активности

Все участники исследования проходили опрос с целью выяснения социально-экономического положения (уровень образования и доходов, семейное положение), фактического места проживания (город/село) и уровня ФА. При анализе сформировались группы: начальное образование (школа), среднее образование (колледж/профессиональное училище), высшее образование (высшее учебное заведение); замужем/женат, сожительство, разведен, вдова/вдовец, никогда не был замужем/женат.

Анализ ФА был проведен с помощью глобального международного опросника для определения ФА Global Physical Activity Questionnaire – GPAQ [244]. Расчёт метаболических единиц или метаболического эквивалента был произведен с помощью самостоятельно созданного калькулятора, на основе «Руководящих принципов обработки и анализа данных».

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Для определения концентрации биологических маркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов изучаемой выборки применялся высокочувствительный и высокоспецифичный метод ИФА, с помощью которого проводят качественное и количественное определение различных веществ, обладающих свойствами антигена, гаптена (неполноценного антигена) или антитела. Забор крови для проведения лабораторных исследований выполнялся в утренние часы натощак после 12-часового голодания за 5–7 дней до проведения оперативного вмешательства. Забор крови осуществлялся из кубитальной вены в одноразовые вакутейнеры VACUETTE с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты. В последующем забранные образцы крови центрифугировались на протяжении 15 минут при 2000–2500 оборотах. Затем плазму отделяли от клеточного осадка не позднее чем через 1 ч от забора крови и незамедлительно замораживали при температуре -20°C .

Определение уровня С-реактивного белка (СРБ). Количественное определение СРБ в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием набора фирмы Biomerica hsCRP ELISA (США) в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение СРБ в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет (0,068–8,2) мг/л.

Определение уровня интерлейкина 1 (ИЛ-1). Концентрацию ИЛ-1 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human IL-1 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к ИЛ-1 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ИЛ-1 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(0,8 \pm 2,34)$ пг/мл [30].

Определение уровня интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β). Концентрацию ИЛ-1 β измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human IL-1 beta

ELISA Kit (США). Метод основан на использовании специфических антител к ИЛ-1 β человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ИЛ-1 β в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(26,84 \pm 10,35)$ пг/мл [12].

Определение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6). Концентрацию ИЛ-6 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human IL-6 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к ИЛ-6 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ИЛ-6 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(3,27 \pm 0,22)$ пг/мл [31], $(2,41 \pm 0,23)$ пг/мл [17].

Определение уровня интерлейкина 10 (ИЛ-10). Концентрацию ИЛ-10 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human IL-10 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к ИЛ-10 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ИЛ-10 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 10,4 [7,9–11,9] пг/мл [6].

Определение уровня интерлейкина 13 (ИЛ-13). Концентрацию ИЛ-13 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human IL-13 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к ИЛ-13 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ИЛ-13 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(0,35 \pm 0,18)$ пг/мл [168], 9,14 [2,0–13,24] пг/мл [13].

Определение уровня интерлейкина 15 (ИЛ-15). Концентрацию ИЛ-15 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human IL-15 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к ИЛ-15 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ИЛ-15 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 1,55 [1–2,4] пг/мл [5].

Определение уровня интерлейкина 18 (ИЛ-18). Концентрацию ИЛ-18 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human IL-18 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к ИЛ-18 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ИЛ-18 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(21,14 \pm 3,86)$ пг/мл [46].

Определение уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Концентрацию ФНО-α измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human TNF-ALPHA ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к ФНО-α человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение ФНО-α в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(1,0 \pm 3,78)$ пг/мл [30].

Определение уровня моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1). Концентрацию MCP-1 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human MCP-1 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к MCP-1 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение MCP-1 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(84,61 \pm 18,42)$ пг/мл [14].

Определение уровня адипонектина. Концентрацию адипонектина измеряли с помощью ИФА с использованием набора Human Adiponectin (ACRP30) AssayMax ELISA Kit (США). Данный метод основан на «сэндвич» ИФА, проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение адипонектина в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(10,7 \pm 1,2)$ мкг/мл [28].

Определение уровня лептина. Концентрацию лептина измеряли с помощью ИФА с использованием набора DBC LEPTIN ELISA (Канада). Данный метод основан на обычном двухэтапном ИФА типа «сэндвич», проведен в соответствии с инструкцией производителя. Средний уровень лептина в сыворотке крови здоровых мужчин составляет $(3,8 \pm 0,21)$ нг/мл, здоровых женщин – $(7,4 \pm 0,37)$ нг/мл [21].

Определение уровня фактора роста фибробластов 21 (FGF-21).

Концентрацию FGF-21 измеряли с помощью ИФА с использованием набора HUMAN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21 (FGF-21) ELISA KIT (США). Метод основан на количественном ИФА сэндвич-типа, проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение FGF-21 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 123,9 [67,2–219,3] пг/мл [171].

Определение уровня костного морфогенетического белка 2 (BMP-2).

Концентрацию BMP-2 измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human BMP-2 ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к BMP-2 человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение BMP-2 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 201,6 [2–1145,9] пг/мл [251].

Определение уровня остеокальцина. Концентрацию остеокальцина измеряли с помощью ИФА с использованием набора N-MID Остеокальцин (IDS N-MID Osteocalcin ELISA) (Великобритания). Тест-система основана на использовании двух высокоспецифических моноклональных антител (Mabs) к человеческому остеокальцину, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение остеокальцина в сыворотке крови условно здоровых мужчин составляет 19,8 [9,6–40,8] нг/мл, условно здоровых женщин в пременопаузе – 17,4 [8,4–33,9] нг/мл, условно здоровых женщин в постменопаузе – 26,5 [12,8–55,0] нг/мл.

Определение уровня склеростина. Концентрацию склеростина измеряли с помощью ИФА с использованием набора Biomedica, SCLEROSTIN ELISA Kit (Австрия). Данный метод выполнялся в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение склеростина в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 31,35 [17,14–39,9] пмоль/л [15].

Определение уровня кальцитонина. Концентрацию кальцитонина измеряли с помощью ИФА с использованием набора Biomerica Calcitonin ELISA (США).

Данный тест основан на методе твердофазного иммуноферментного «сэндвич»-анализа и предназначен для определения концентрации интактной цепи кальцитонина, состоящей из 32 аминокислот. Среднее значение кальцитонина в сыворотке крови условно здоровых мужчин составляет от 0,68 до 30,26 пг/мл, условно здоровых женщин – от 0,07 до 12,97 пг/мл.

Определение уровня остеопонтинина. Концентрацию остеопонтинина измеряли с помощью ИФА с использованием набора RayBio® Human Osteopontin (OPN) ELISA Kit (США). Данный метод основан на использовании специфических антител к остеопонтину человека, анализ проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение остеопонтинина в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(19,14 \pm 6)$ нг/мл [255].

Определение уровня пиридинолина (PYD). Концентрацию PYD измеряли с помощью ИФА с использованием набора Pyridinoline ELISA Kit (США). Метод основан на количественном ИФА сэндвич-типа, проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение PYD в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(3,93 \pm 160,03)$ нмоль/л [275].

Определение уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP). Концентрацию P1NP измеряли с помощью ИФА с использованием набора Procollagen I N-Terminal Propeptide (PINP) ELISA Kit (Канада). Принцип тестирования, применяемый в этом наборе, представляет собой ИФА «сэндвич», который проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение P1NP в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 58,5 [12,3–85,9] нг/мл [216].

Определение уровня миостатина. Концентрацию миостатина измеряли с помощью ИФА с использованием набора Myostatin ELISA Kit (Германия). Метод основан на принципе конкурентного ИФА, который проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение миостатина в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 2,56 [2,04–2,83] нг/мл [24].

Определение уровня 25-ОН Витамина D общего. Концентрацию 25-ОН Витамина D общего измеряли с помощью ИФА с использованием набора 25-Hydroxy Vitamin Ds EIA (Великобритания). Это метод гетерогенного или твердофазного анализа (тИФА), который проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение 25-ОН Витамина D общего в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет $(21,9 \pm 0,28)$ нг/мл [20].

Определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Концентрацию IGF-1 измеряли с помощью ИФА с использованием набора R&D Systems, Inc., Quantikine® Human IGF-I/IGF-1 Immunoassay (США). Данный тест основан на методе количественного твердофазного ИФА типа «сэндвич», который проведен в соответствии с инструкцией производителя. Среднее значение IGF-1 в сыворотке крови условно здоровых лиц составляет 117 [58,8–201] нг/мл.

2.2.4 Биомаркеры воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца

С помощью ИФА была определена концентрация биологических маркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования, изучаемых в данном исследовании, в сыворотке крови 88 пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в предоперационном периоде КШ.

Таблица 3 – Концентрация биологических маркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов изучаемой выборки, Me [Q₁–Q₃]

Показатель	Значение
С-реактивный белок, мг/л	0,73 [0,11–1,44]
ИЛ-1, пг/мл	3,40 [2,94–4,21]
ИЛ-1β, пг/мл	0,62 [0,37–3,82]
ИЛ-6, пг/мл	2,11 [2,03–2,28]
ИЛ-10, пг/мл	2,41 [2,08–3,22]
ИЛ-13, пг/мл	11,53 [2,70–44,19]
ИЛ-15, пг/мл	246,00 [27,86–913,60]
ИЛ-18, пг/мл	115,06 [82,62–164,56]
ФНО-α, пг/мл	2,92 [0,39–11,64]
МСР-1, пг/мл	162,47 [87,51–208,10]
Лептин, нг/мл	12,34 [2,96–20,35]
Адипонектин, мкг/мл	6,27 [3,26–13,43]
ВМР-2, пг/мл	41,27 [35,74–51,34]
FGF-21, пг/мл	89,75 [24,55–423,72]
Склеростин, пмоль/л	43,44 [33,62–51,85]
Остеокальцин, нг/мл	9,57 [5,72–12,32]
P1NP, нг/мл	16,38 [12,95–21,91]
Остеопонтин, нг/мл	6,29 [5,43–7,07]
IGF-1, нг/мл	203,24 [154,33–271,95]
Кальцитонин, пг/мл	17,55 [16,23–19,78]
25-ОН Витамин D общий, нг/мл	27,32 [20,56–36,35]
PYD, нмоль/л	10,91 [9,91–11,68]
Миостатин, нг/мл	7,76 [5,47–10,27]

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), ФНО- α (2,92 [0,39–11,64] пг/мл), МСР-1 (162,47 [87,51–208,10] пг/мл), лептина (12,34 [2,96–20,35] нг/мл), FGF-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 [5; 13; 14; 21; 24; 30; 46; 168; 171]. 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), BMP-2 (41,27 [35,74–51,34] пг/мл), P1NP (16,38 [12,95–21,91] нг/мл), остеопонтин (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 [6; 12; 216; 251; 255]. Уровень остальных биологических маркеров в сыворотке крови пациентов изучаемой выборки был в пределах нормальных значений (таблица 3).

2.2.5 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография (ЭКГ). Запись ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях с применением аппарата Nihon kohden. Кроме того, ЭКГ фиксировали также в раннем послеоперационном периоде, на 3–5-е сутки. Анализ ЭКГ осуществлялся врачом функциональной диагностики по общепризнанной методике.

Эхокардиография (ЭХО-КГ). Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате «GE Vivid T8» (США) всем пациентам при поступлении в кардиологическое отделение и затем в послеоперационном периоде, также на 3–5-е сутки пребывания в отделении. Исследование проводилось в положении пациента на

левом боку методом двухмерной ЭХО-КГ и доплер-эхокардиографии. Определялись морфометрические и функциональные параметры сердца.

ФВ ЛЖ рассчитывалась по методике Симпсона с помощью формулы:
$$\text{ФВ ЛЖ} = (\text{конечный диастолический объем} - \text{конечный систолический объем}) / \text{конечный диастолический объем}.$$

Кроме того, определялись размеры полостей сердца: левого и правого предсердий, желудочков; конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ; конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ; толщина стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ; восходящего отдела аорты и стенки аорты; общая сократительная способность миокарда; состояние клапанного аппарата; локальная сократительная способность миокарда и наличие аневризм.

Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий. Цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводили ультразвуковым сканером экспертного класса «General Electric Vivid 7 Dimension LCD» (США) с помощью линейных датчиков с частотой 5–7 МГц в В-режиме по стандартной методике. Степень выраженности стенозов определяли по классификации «North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)» и «European Carotid Surgery Method» (ECST): отсутствие стенозов/малый стеноз – менее 30,0 %, умеренный – 30,0–49,0 %, выраженный – 50,0–69,0 %, критический – 70,0–99,0 % и окклюзия [59; 204].

Ультразвуковое триплексное сканирование сосудов нижних конечностей. Данное исследование проводилось всем пациентам на этапе предоперационной подготовки к оперативному лечению. Определялась степень атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, направление и скорость кровотока. Исследование осуществлялось на аппарате «Accuvix A30» (Samsung Medison, Южная Корея).

Коронароангиография (КАГ). Для оценки характера и степени выраженности поражения коронарного русла в предоперационном периоде всем пациентам

выполнялась селективная КАГ методом Judkins М. Р. (1967 г.) с помощью ангиографической установки «Innova 3100» (США). Под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера проводилась пункция лучевой (реже бедренной) артерии для установки интродьюсера 6–7 Fr. и использовались диагностические катетеры Judkins диаметром 6 Fr. Для визуализации левой коронарной артерии применялось не менее шести стандартных проекций: прямая (переднезадняя) проекция без ангуляции; правая косая проекция с каудальной ангуляцией; правая косая проекция с краниальной ангуляцией; левая косая проекция с краниальной ангуляцией; левая косая с каудальной ангуляцией («паук»); левая боковая проекция. Для правой коронарной артерии – не менее трех стандартных проекций: левая косая проекция; переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией; правая боковая проекция. Мультидисциплинарная команда, включающая в себя кардиолога, рентгенхирурга и кардиохирурга, путем визуальной оценки определяла тип коронарного кровоснабжения (правый, левый или сбалансированный), отмечала количество пораженных коронарных артерий. Тип кровоснабжения определяли по методике Shlesinger М. J., после чего мультидисциплинарная команда определяла объем и сроки оперативного лечения.

Кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) выполнялся с использованием стресс-системы с газоанализом «Schiller CARDIOVIT AT-104 PC Ergo-Spiro» (Швейцария) с оценкой анаэробного порога для расчета физической нагрузки. КПНТ проводился в утренние часы, через 1–2 часа после приема пищи, на фоне приема базисной и симптоматической медикаментозной терапии. Исследование выполнялось под контролем непрерывного мониторинга ЭКГ в 12 отведениях врачом функциональной диагностики. Абсолютными противопоказаниями к проведению теста явились: острый ИМ в первые двое суток, нестабильная стенокардия, некомпенсированные нарушения ритма сердца, нестабильность гемодинамики, симптомный гемодинамически значимый аортальный стеноз, декомпенсация ХСН, острые тромбоэмболические события,

диссекция аорты. Относительные противопоказания к проведению теста: гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, тяжелая неконтролируемая АГ, обструкция выходного отдела ЛЖ, нарушения проводимости сердца.

При проведении теста использовался ступенчатый протокол с длительностью каждой ступени по три минуты с последующим нарастанием нагрузки на 25 Ватт до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) или до достижения критериев прекращения теста, с частотой педалирования – 60 в минуту. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, абсолютными 77 критериями прекращения теста явились: снижение артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. от исходного значения на фоне увеличения нагрузки в сочетании с признаками ишемии, сильная нарастающая ангинозная боль на фоне незначительной динамики ЭКГ, неврологические нарушения (атаксия, головная боль, тошнота, головокружение), признаки нарушения периферической перфузии (бледность, цианоз), технические затруднения анализа ЭКГ или артериального давления, нежелание больного продолжать исследование, желудочковая тахикардия, подъем $ST \geq 1$ мм в отведениях без Q зубца (кроме V1 и aVR). Относительными критериями прекращения исследования были: снижение артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. от исходного значения на фоне увеличения нагрузки без других признаков ишемии; горизонтальная или косонисходящая депрессия $ST \geq 2$ мм; изменение электрической оси сердца; появление нарушений ритма и проводимости сердца, включая частую одиночную и парную суправентрикулярную экстрасистолию, суправентрикулярную тахикардию, атриовентрикулярную блокаду, брадикардию; усталость, одышка, дистантные хрипы, перемежающаяся хромота; появление блокады ножек пучка Гиса; нарастающая ангинозная боль; выраженная гипертоническая реакция на нагрузку ($> 250/115$ мм рт. ст.).

Пиковое потребление кислорода определялось на протяжении последних 30 секунд пиковой нагрузки. Анаэробный порог определялся по методике Slope – методом линейной регрессии по изменению угла наклона кривой VCO_2/VO_2 .

2.3 Статистические методы исследования

Расчет мощности выборки выполнялся исходя из результатов пилотного исследования по формуле Лера.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах «Microsoft Office Excel – 2016». 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. Распределение данных отличалось от нормального, поэтому в дальнейшем материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом ($Me [Q_1-Q_3]$).

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.

Для анализа ассоциаций между изучаемыми предикторами и прогнозом пациентов после проведения хирургического вмешательства была проведена логистическая регрессия. Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению ОШ и 95 % ДИ.

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 % ДИ и уровня статистической значимости.

Для оценки роли изучаемых в настоящем исследовании факторов риска в диагностике ССА у пациентов с ИБС, а также с целью выявления ассоциаций между старческой астенией и концентрацией биомаркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ИБС в зависимости от различных подходов к диагностике «хрупкости» дополнительно был проведен классификационный анализ. 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 $\leq 0,050$.

ГЛАВА 3 ФЕНОТИП «ХРУПКИХ» ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

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

По результатам проведенного исследования, распространенность «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 % (рисунок 2).

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 [7]. 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 КБТФФ и/или динамометрия, тестирование по опроснику «Мини-Ког». Таким образом, из группы пациентов с преастенией большая часть пациентов перешла в группу условно здоровых лиц и составила 48,3 % (187 человек), ССА был выявлен в 36,7 % случаев (142 человека), преастения 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», более подробно представленной в главе 2, 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 %).

Также в настоящем исследовании для диагностики старческой астении использовались пять критериев фенотипа «хрупкости», которые были разработаны американским врачом-гериатром и эпидемиологом Fried L. P. совместно с коллегами в 2001 г. на основании результатов крупного исследования, включавшего в себя 5317 мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше [143]. 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. Первоначально на основании базы данных, полученной в ходе проведения Национальной программы повышения качества хирургических вмешательств (NSQIP) Американской коллегии хирургов (ACS), был создан «модифицированный индекс хрупкости» с использованием 16 критериев. В дальнейшем данные критерии подвергались более углубленному изучению и в окончательный вариант модифицированного индекса «хрупкости» вошло пять критериев. Таким образом, был создан mFI-5, который включал АГ, СД,

застойную СН в течение 30 дней до проведения хирургического вмешательства, ХОБЛ и снижение функционального статуса пациента [266]. Учитывая высокий уровень коморбидности изучаемой когорты пациентов, был получен высокий процент распространенности ССА по данному индексу – 71,6 % (277 человек).

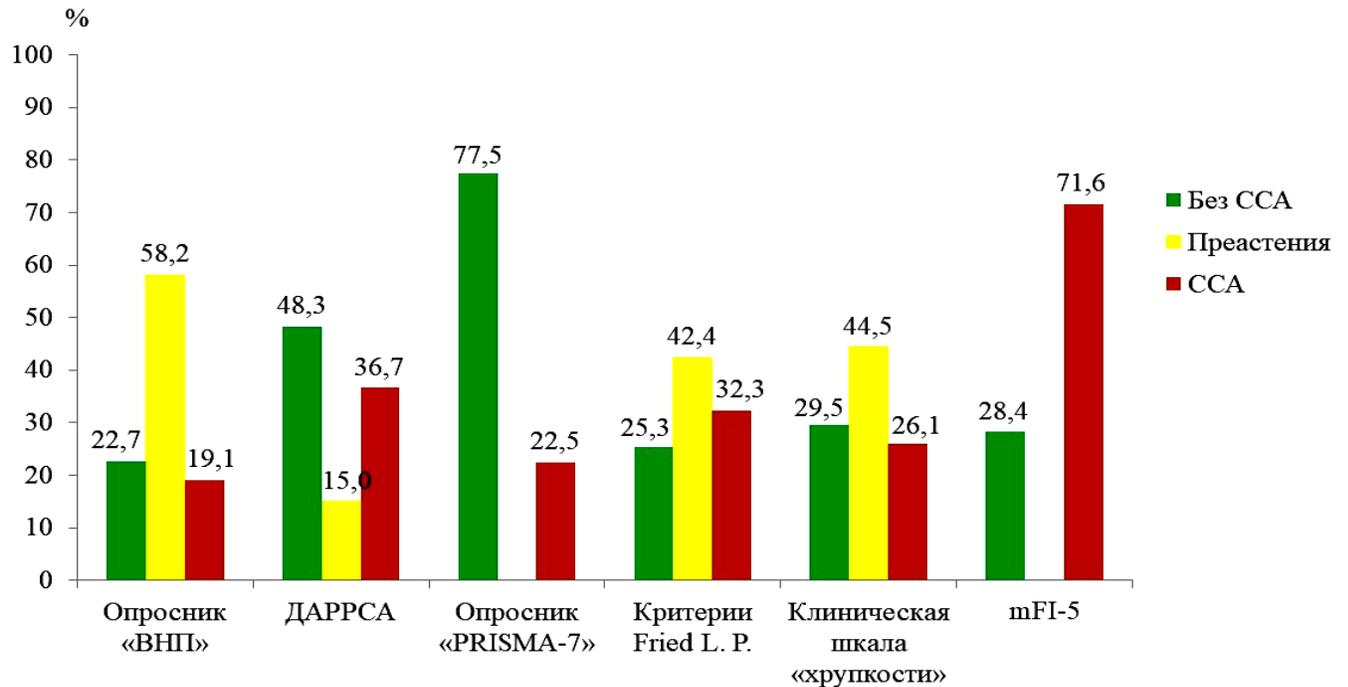


Рисунок 2 – Распространенность «хрупкости» с учетом различных диагностических подходов среди пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

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

3.2 Половозрастная характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении

При проведении статистического анализа возрастных особенностей пациентов с ИБС в зависимости от различных критериев диагностики ССА были получены значимые различия в группах сравнения, сформированных на основании скринингового опросника «Возраст не помеха» и многоступенчатого диагностического алгоритма, описанного в клинических рекомендациях по старческой астении Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» 2020 г. [7] ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). При этом значимо чаще пациенты более пожилого и старческого возраста входили в группу пациентов с преастенией и ССА (таблица 4). При оценке возрастных характеристик пациентов с ИБС и ССА, обнаруженного с помощью опросника «PRISMA-7», критериев Fried L. P., клинической шкалы «хрупкости», а также mFI-5, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,129$, $p = 0,373$, $p = 0,365$, $p = 0,628$ соответственно).

Затем был проведен анализ частоты встречаемости преастении и ССА среди мужчин и женщин с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению «хрупкости» (таблица 5). Из 387 человек, принимающих участие в исследовании, мужчин было 283 (73,1 %), женщин – 104 (26,9 %).

Таблица 4 – Анализ возрастных особенностей пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Возраст (полных лет)			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	62,0	56,0–67,0	88	$< 0,001$ $R_{ПА - Без ССА} = 0,013$ $R_{ССА - Без ССА} < 0,001$ $R_{ССА - ПА} < 0,001$
	ПА	65,0	59,0–69,0	225	
	ССА	67,0	63,2–73,0	74	
ДАРРСА	Без ССА	62,5	57,0–67,0	187	$< 0,001$ $R_{ПА - Без ССА} = 0,010$ $R_{ССА - Без ССА} < 0,001$
	ПА	65,0	60,0–70,7	58	
	ССА	67,0	61,0–70,0	142	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	65,0	59,0–70,0	300	0,129
	ССА	64,0	59,7–67,0	87	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	65,0	63,2–67,5	98	0,373
	ПА	64,0	58,0–69,5	164	
	ССА	66,0	60,0–69,0	125	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	65,0	59,5–69,0	75	0,365
	НПХ	65,0	62,0–69,5	39	
	ЛССА	65,0	60,0–70,0	172	
	УХ	65,0	57,0–69,0	101	
mFI-5	Без ССА	65,0	60,0–67,0	110	0,628
	ССА	65,0	59,0–69,0	277	

Таблица 5 – Выявление преастении и синдрома старческой астении с помощью различных диагностических подходов среди женщин и мужчин с ишемической болезнью сердца

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Пол		p
		мужской, n (%)	женский, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	73 (83,0)	15 (17,0)	0,002
	ПА	168 (74,7)	57 (25,3)	
	ССА	42 (56,7)	32 (43,3)	
	p	–	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,001$ $p_{\text{ПА} - \text{ССА}} = 0,017$	
ДАРРСА	Без ССА	123 (65,8)	64 (34,2)	0,292
	ПА	47 (81,0)	11 (19,0)	
	ССА	113 (79,6)	29 (20,4)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	209 (69,7)	91 (30,3)	0,008
	ССА	74 (85,1)	13 (14,9)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	49 (50,0)	49 (50,0)	0,120
	ПА	135 (82,3)	29 (17,7)	
	ССА	99 (79,2)	26 (20,8)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	46 (61,3)	29 (38,7)	0,013
	НПХ	27 (69,2)	12 (30,8)	
	ЛССА	126 (73,3)	46 (26,7)	
	УХ	84 (83,2)	17 (16,8)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{УХ}} = 0,007$	–	
mFI-5	Без ССА	86 (78,2)	24 (21,8)	0,157
	ССА	197 (71,1)	80 (28,9)	

В группах, полученных на основании первичного скрининга ССА с помощью опросника «Возраст не помеха», женщины значительно чаще, чем мужчины имели признаки ССА – 32 (43,3 %) женщины и 42 (56,7 %) мужчины, преастении – 57 (25,3 %) и 168 (74,7 %), без ССА – 15 (17,0 %) и 73 (83,0 %) соответственно

($p = 0,002$). При использовании опросника «PRISMA-7» было выявлено, что «хрупкими» значимо чаще являются мужчины с ИБС – 74 (85,1 %) мужчины и 13 (14,9 %) женщин, без ССА – 209 (69,7 %) и 91 (30,3 %) соответственно ($p = 0,008$). В группах, полученных на основании клинической шкалы «хрупкости», было также выявлено, что умеренно «хрупкими» значимо чаще являются мужчины с ИБС – 84 (83,2 %) мужчины и 17 (16,8 %) женщин, без ССА – 46 (61,3 %) и 29 (38,7 %) соответственно ($p = 0,013$). Других статистически значимых различий по данному критерию в изучаемой выборке пациентов с ИБС выявить не удалось. Шансы наличия ССА среди женщин были ниже в 2,276 раза, при применении для диагностики старческой астении опросника «PRISMA-7» различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,439, 95 % ДИ: 0,236–0,819).

3.3 Особенности места проживания (город/село) «хрупких» пациентов с ишемической болезнью сердца

Использование опросника «PRISMA-7» позволило выявить, что среди городских жителей с ИБС «хрупкость» встречается значимо чаще – 10 (13,2 %) «хрупких» пациентов, фактически проживающих в селе, и 78 (25,0 %) пациентов, проживающих в городе, без ССА – 66 (86,8 %) и 233 (75,0 %) соответственно ($p = 0,026$). Других статистически значимых различий по особенностям места проживания населения изучаемой выборки выявлено не было (таблица 6).

По результатам исследования, шансы выявления «хрупких» пациентов с ИБС среди городских жителей были выше в 2,209 раза по сравнению с сельскими жителями, при применении опросника «PRISMA-7» различия шансов были статистически значимыми (95 % ДИ: 1,083–4,507).

Таблица 6 – Анализ особенностей места проживания пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных критериев «хрупкости»

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Место проживания		p
		село, n (%)	город, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	13 (14,8)	75 (85,2)	0,081
	ПА	42 (18,7)	183 (81,3)	
	ССА	21 (28,4)	53 (71,6)	
ДАРРСА	Без ССА	45 (24,1)	142 (75,9)	0,108
	ПА	7 (12,1)	51 (87,9)	
	ССА	24 (16,9)	118 (83,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	66 (22,0)	234 (78,0)	0,026
	ССА	10 (11,4)	77 (88,6)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	41 (41,8)	57 (58,2)	0,219
	ПА	31 (18,9)	133 (81,1)	
	ССА	13 (10,4)	112 (89,6)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	18 (24,0)	57 (76,0)	0,101
	НПХ	12 (30,8)	27 (69,2)	
	ЛССА	32 (18,6)	140 (81,4)	
	УХ	14 (13,9)	87 (86,1)	
mFI-5	Без ССА	17 (15,5)	93 (84,5)	0,192
	ССА	59 (21,3)	218 (78,7)	

3.4 Влияние социально-экономических факторов на развитие синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении влияния семейного положения пациентов изучаемой выборки на распространенность «хрупкости» в зависимости от различных критериев диагностики ССА не было выявлено статистически значимых различий в группах сравнения (таблица 7).

Таблица 7 – Анализ влияния семейного положения пациентов изучаемой выборки на распространенность «хрупкости» в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Семейное положение					р
		замужем/женат, n (%)	сожитель-ство, n (%)	разведен, n (%)	вдова/вдовец, n (%)	никогда не был замужем/женат, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	57 (64,8)	6 (6,8)	8 (9,1)	11 (12,5)	6 (6,8)	0,186
	ПА	154 (68,4)	10 (4,4)	12 (5,4)	47 (20,9)	2 (0,9)	
	ССА	53 (71,6)	8 (10,8)	6 (8,1)	5 (6,8)	2 (2,7)	
ДАРРСА	Без ССА	131 (70,1)	12 (6,4)	12 (6,4)	26 (13,9)	6 (3,2)	0,570
	ПА	42 (72,4)	8 (13,8)	6 (10,3)	2 (3,5)	0 (0,0)	
	ССА	91 (64,1)	4 (2,8)	8 (5,6)	35 (24,6)	4 (2,9)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	207 (69,0)	18 (6,0)	20 (6,7)	48 (16,0)	7 (2,3)	0,732
	ССА	57 (65,5)	6 (6,9)	6 (6,9)	15 (17,2)	3 (3,5)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	88 (89,8)	2 (2,0)	0 (0,0)	8 (8,2)	0 (0,0)	0,098
	ПА	93 (56,7)	20 (12,2)	12 (7,3)	31 (18,9)	8 (4,9)	
	ССА	83 (66,4)	2 (1,6)	14 (11,2)	24 (19,2)	2 (1,6)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	41 (54,7)	4 (5,4)	4 (5,3)	22 (29,3)	4 (5,3)	0,333
	НПХ	32 (82,1)	0 (0,0)	2 (5,1)	5 (12,8)	0 (0,0)	
	ЛССА	114 (66,3)	12 (7,0)	16 (9,3)	26 (15,1)	4 (2,3)	
	УХ	77 (76,2)	8 (7,9)	4 (4,0)	10 (9,9)	2 (2,0)	
mFI-5	Без ССА	65 (59,0)	12 (11,0)	10 (9,1)	21 (19,1)	2 (1,8)	0,711
	ССА	199 (71,8)	12 (4,3)	16 (5,8)	42 (15,2)	8 (2,9)	

Уровень образования пациентов изучаемой выборки также не влиял на частоту встречаемости «хрупких» пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ влияния уровня образования пациентов изучаемой выборки на распространенность «хрупкости» в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Уровень образования			p
		начальное образование (школа), n (%)	среднее образование (колледж/профессион. училище), n (%)	высшее образование (вуз), n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	19 (21,6)	56 (63,6)	13 (14,8)	0,975
	ПА	25 (11,1)	173 (76,9)	27 (12,0)	
	ССА	9 (12,2)	57 (77,0)	8 (10,8)	
ДАРРСА	Без ССА	8 (4,3)	162 (86,6)	17 (9,1)	0,093
	ПА	15 (25,9)	32 (55,2)	11 (18,9)	
	ССА	30 (21,1)	92 (64,8)	20 (14,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	38 (12,7)	228 (76,0)	34 (11,3)	0,396
	ССА	15 (17,2)	58 (66,7)	14 (16,1)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	6 (6,1)	88 (89,8)	4 (4,1)	0,698
	ПА	19 (11,6)	122 (74,4)	23 (14,0)	
	ССА	28 (22,4)	76 (60,8)	21 (16,8)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	2 (2,7)	66 (88,0)	7 (9,3)	0,727
	НПХ	5 (12,8)	31 (79,5)	3 (7,7)	
	ЛССА	27 (15,7)	121 (70,3)	24 (14,0)	
	УХ	19 (18,8)	68 (67,3)	14 (13,9)	
mFI-5	Без ССА	5 (4,5)	89 (81,0)	16 (14,5)	0,672
	ССА	48 (17,3)	197 (71,1)	32 (11,6)	

Анализ уровня дохода (текущий средний ежемесячный доход в рублях на одного человека) пациентов с ИБС в группах сравнения, полученных на основании различных подходов к выявлению ССА, не показал статистически значимых различий ни в одной из изучаемых категорий (таблица 9).

Таблица 9 – Анализ уровня дохода пациентов с ишемической болезнью сердца в группах сравнения, полученных на основании различных подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Уровень дохода, рубли			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	20000,0	18000,0–30000,0	88	0,871
	ПА	20000,0	17875,0–30000,0	225	
	ССА	20000,0	18000,0–27500,0	74	
ДАРРСА	Без ССА	20000,0	18000,0–30000,0	187	0,192
	ПА	22500,0	18000,0–30000,0	58	
	ССА	20000,0	17500,0–27500,0	142	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	20000,0	18000,0–30000,0	300	0,614
	ССА	20000,0	18000,0–30000,0	87	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	20000,0	19000,0–30000,0	98	0,880
	ПА	20000,0	17375,0–30000,0	164	
	ССА	20000,0	18000,0–30000,0	125	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	20000,0	17000,0–30000,0	75	0,116
	НПХ	20000,0	16375,0–24500,0	39	
	ЛССА	20000,0	18000,0–30000,0	172	
	УХ	25000,0	19000,0–32500,0	101	
mFI-5	Без ССА	20000,0	18000,0–30000,0	110	0,340
	ССА	20000,0	17750,0–30000,0	277	

Таким образом, по результатам проведенного исследования значимого влияния таких социально-экономических факторов, как семейное положение, уровень образования, уровень дохода, на распространенность преаестии и ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла выявлено не было.

3.5 Уровень физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией

Первичный анализ данных показал, что в изучаемой выборке пациентов со стабильной формой ИБС 47,5 % (184 человека) имеют низкий уровень ФА, 46,5 % (180 человек) – умеренный уровень ФА и только 6,0 % (23 чел.) вошли в группу с высоким уровнем ФА. В соответствии с таблицей, представленной ниже, при проведении анализа уровня ФА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных подходов к диагностике ССА статистически значимые различия были выявлены только среди категорий пациентов, сформированных на основании критериев «хрупкости» Fried L. P. (таблица 10). Было установлено, что пациенты без ССА значимо чаще относились к высокому уровню ФА ($p = 0,006$), пациенты с ССА значимо чаще отмечали низкий уровень ФА ($p < 0,001$). При сопоставлении уровня ФА в группах сравнения, полученных на основании опросника «Возраст не помеха», многоступенчатого ДАРРСА, опросника «PRISMA-7», клинической шкалы «хрупкости», индекса mFI-5, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,094$, $p = 0,076$, $p = 0,755$, $p = 0,089$, $p = 0,168$ соответственно).

Стоит отметить, что при изучении уровня ФА в группах сравнения в зависимости от проявлений старческой астении, выявленных с помощью многоступенчатого ДАРРСА, была обнаружена тенденция к статистически значимому различию ($p = 0,076$, таблица 10). При этом низкий уровень ФА чаще встречался в группе пациентов с преаестией и ССА.

Таблица 10 – Анализ уровня физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных подходов к диагностике синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Уровень ФА			p
		низкий, n (%)	умеренный, n (%)	высокий, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	40 (45,4)	34 (38,6)	14 (16,0)	0,094
	ПА	108 (48,0)	109 (48,4)	8 (3,6)	
	ССА	36 (48,6)	37 (50,0)	1 (1,4)	
ДАРРСА	Без ССА	74 (39,6)	96 (51,3)	17 (9,1)	0,076
	ПА	32 (55,2)	21 (36,2)	5 (8,6)	
	ССА	78 (54,9)	63 (44,4)	1 (0,7)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	138 (46,0)	140 (46,7)	22 (7,3)	0,755
	ССА	46 (52,9)	40 (46,0)	1 (1,1)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	31 (31,6)	47 (48,0)	20 (20,4)	< 0,001
	ПА	47 (28,7)	114 (69,5)	3 (1,8)	
	ССА	106 (84,8)	19 (15,2)	0 (0,0)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} < 0,001$	–	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,006$	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	25 (33,3)	39 (52,0)	11 (14,7)	0,093
	НПХ	19 (48,7)	12 (30,8)	8 (20,5)	
	ЛССА	94 (54,7)	74 (43,0)	4 (2,3)	
	УХ	46 (45,5)	55 (54,5)	0 (0,0)	
mFI-5	Без ССА	44 (40,0)	59 (53,6)	7 (6,4)	0,168
	ССА	140 (50,5)	121 (43,7)	16 (5,8)	

Затем был проведен дополнительный анализ в трех возрастных группах по критериям Всемирной организации здравоохранения, который выявил лишь тенденцию к значимому различию по уровню ФА у пациентов пожилого возраста в зависимости от наличия ССА по данным многоступенчатого диагностического алгоритма, представленного в российских рекомендациях по старческой астении ($p = 0,073$, таблица 11). Среди пациентов мужского пола с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла трех возрастных групп значимых различий по уровню ФА в зависимости от наличия старческой астении выявлено не было. При этом женщины среднего возраста без ССА значимо чаще относились к группе умеренного уровня ФА ($p = 0,036$). При проведении анализа внутри каждой группы сравнения по уровню ФА среди мужчин и женщин не было выявлено значимых различий.

Таблица 11 – Уровень физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла различных возрастных групп с учетом синдрома старческой астении

Возрастная группа	Проявление старческой астении	Уровень ФА			p
		низкий, n (%)	умеренный, n (%)	высокий, n (%)	
45–59 лет	Без ССА	20 (38,5)	29 (55,8)	3 (5,8)	0,186
	ПА	8 (61,5)	4 (30,8)	1 (7,7)	
	ССА	20 (60,6)	11 (33,3)	2 (6,1)	
60–74 года	Без ССА	33 (37,1)	47 (52,8)	9 (10,1)	0,073
	ПА	22 (55,0)	14 (35,0)	4 (10,0)	
	ССА	70 (52,2)	64 (47,8)	0 (0,0)	
75–90 лет	Без ССА	3 (42,9)	1 (14,2)	3 (42,9)	0,841
	ПА	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	
	ССА	6 (42,8)	8 (57,2)	0 (0,0)	

В целом, в изучаемой выборке пациентов с ИБС общий уровень ФА закономерно снижался по мере увеличения возраста пациентов. Проведенный анализ показал, что есть тенденция в отношении выраженности проявлений старческой астении и уровня ФА в различных возрастных группах, а именно – по мере снижения ФА увеличивается доля пациентов, имеющих проявления «хрупкости».

Затем была построена прогностическая модель вероятности выявления старческой астении в зависимости от уровня ФА при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Наличие старческой астении, выявленной с помощью многоступенчатого ДАРРСА, зависело от возраста, пола и уровня ФА пациентов с ИБС, наблюдаемая зависимость описывалась уравнением (1):

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

$$z = -4,001 + 0,077 \times X_{\text{возраст}} - 0,537 \times X_{\text{женский пол}} - 0,580 \times X_{\text{уровень ФА}},$$

где p – вероятность ССА, по данным ДАРРСА, $X_{\text{возраст}}$ – возраст (количество лет), $X_{\text{женщины}}$ – пол (0 – женщины, 1 – мужчины), $X_{\text{уровень ФА}}$ – уровень ФА (0 – низкая ФА, 1 – умеренная/высокая ФА).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 21,1 % наблюдаемой дисперсии ССА. При увеличении возраста на 1 год шансы развития ССА увеличивались в 1,080 раза. Женский пол снижал вероятность наличия ССА в 1,711 раза. Умеренный и высокий уровень ФА уменьшал шанс выявления ССА в 1,786 раза (таблица 12).

При оценке зависимости вероятности наличия ССА от значения логистической функции p с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 3).

Таблица 12 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления синдрома старческой астении

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Возраст, лет	1,069; 1,039–1,101	< 0,001	1,080; 1,047–1,114	< 0,001
Женский пол	0,792; 0,501–1,252	0,319	0,585; 0,356–0,959	0,034
Уровень ФА (ум./выс. уровень ФА)	0,612; 0,405–0,924	0,020	0,560; 0,364–0,862	0,008

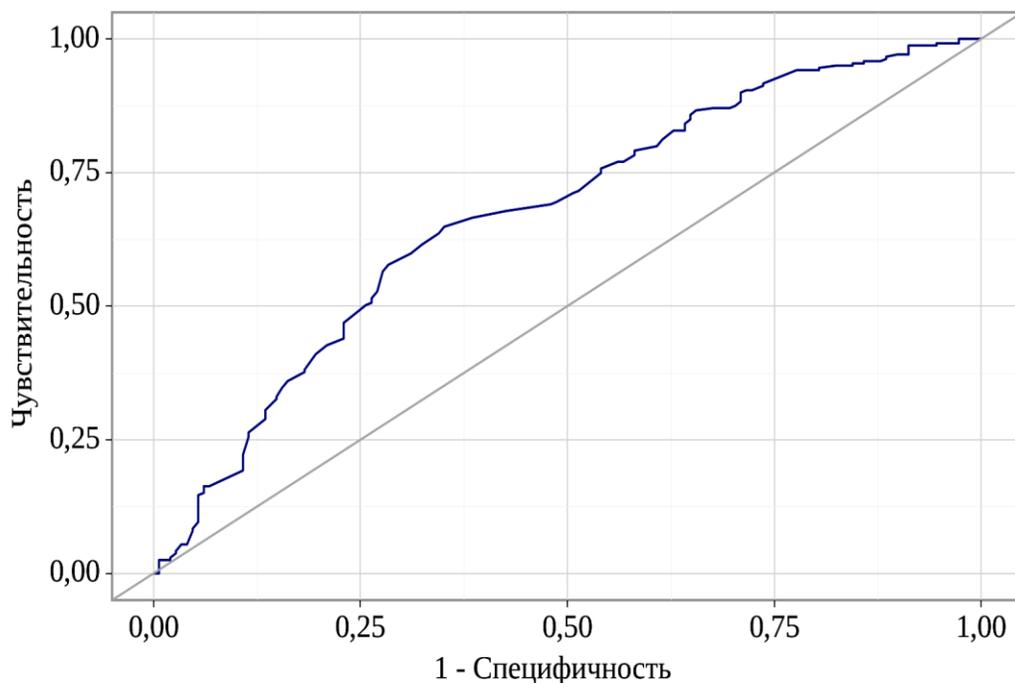


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия синдрома старческой астении от значения логистической функции p

Площадь под ROC-кривой составила $0,671 \pm 0,027$ с 95 % ДИ: 0,617–0,724. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции p в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,624. ССА прогнозировался при значении логистической функции p выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 68,9 и 69,7 % соответственно.

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

При проведении анализа по ИМТ у пациентов с ИБС в группах сравнения, полученных в зависимости от различных критериев диагностики ССА, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,870$, $p = 0,730$, $p = 0,617$, $p = 0,468$, $p = 0,972$, $p = 0,136$ соответственно, таблица 13).

Таблица 13 – Анализ индекса массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца в группах сравнения, полученных в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ИМТ (кг/м ²)			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	29,13	28,19–30,06	88	0,870
	ПА	29,28	28,72–29,84	225	
	ССА	29,48	28,54–30,43	74	
ДАРРСА	Без ССА	29,47	28,74–30,19	187	0,730
	ПА	28,96	27,89–30,03	58	
	ССА	29,24	28,63–29,85	142	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	29,23	28,75–29,71	300	0,617
	ССА	29,48	28,56–30,41	87	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	27,95	25,58–29,97	98	0,468
	ПА	29,30	26,57–31,80	164	
	ССА	29,70	26,64–32,69	125	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	29,40	28,45–30,34	75	0,972
	НПХ	29,10	28,03–30,17	39	
	ЛССА	29,22	28,55–29,88	172	
	УХ	29,39	28,52–30,27	101	
mFI-5	Без ССА	28,77	27,94–29,59	110	0,136
	ССА	29,48	28,99–29,98	277	

Использование опросника «Возраст не помеха» позволило выявить, что пациенты с ССА имеют более длительный анамнез манифестирующего течения ИБС ($p = 0,003$). Других статистически значимых различий обнаружено не было ($p = 0,116$, $p = 0,092$, $p = 0,122$, $p = 0,330$, $p = 0,895$ соответственно, таблица 14).

Таблица 14 – Анализ длительности течения ишемической болезни сердца среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ИБС (лет)			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	2,0	1,0–5,0	88	0,003 $p_{ССА - ПА} = 0,002$
	ПА	2,0	1,0–5,0	225	
	ССА	4,0	2,0–8,5	74	
ДАРРСА	Без ССА	2,0	1,0–5,0	187	0,116
	ПА	2,0	2,0–7,2	58	
	ССА	2,0	1,0–8,0	142	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	2,0	1,0–5,0	300	0,092
	ССА	4,0	1,0–5,5	87	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	2,0	1,0–3,0	98	0,122
	ПА	2,0	1,0–5,0	164	
	ССА	2,0	1,0–8,0	125	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	2,0	1,0–3,0	75	0,330
	НПХ	4,0	1,0–9,0	39	
	ЛССА	2,0	1,0–5,0	172	
	УХ	2,0	1,0–5,0	101	
mFI-5	Без ССА	2,0	1,0–5,0	110	0,895
	ССА	2,0	1,0–5,0	277	

Группы сравнения были сопоставимы по клинике ФК стенокардии на дооперационном этапе исследования ($p = 0,413$, $p = 0,293$, $p = 0,319$, $p = 0,433$, $p = 0,892$, $p = 0,166$ соответственно, таблица 15).

Таблица 15 – Функциональный класс стенокардии в группах сравнения в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Стенокардия		p
		ФК I/II, n (%)	ФК III, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	78 (88,6)	10 (11,4)	0,413
	ПА	180 (80,0)	45 (20,0)	
	ССА	53 (71,6)	21 (28,4)	
ДАРРСА	Без ССА	144 (77,0)	43 (23,0)	0,293
	ПА	49 (84,5)	9 (15,5)	
	ССА	118 (83,1)	24 (16,9)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	235 (78,3)	65 (21,7)	0,319
	ССА	76 (87,3)	11 (12,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	64 (65,3)	34 (34,7)	0,433
	ПА	137 (83,5)	27 (16,5)	
	ССА	110 (88,0)	15 (12,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	66 (88,0)	9 (12,0)	0,892
	НПХ	38 (97,4)	1 (2,6)	
	ЛССА	127 (73,8)	45 (26,2)	
	УХ	80 (79,2)	21 (20,8)	
mFI-5	Без ССА	96 (87,3)	14 (12,7)	0,166
	ССА	215 (77,6)	62 (22,4)	

По данным диагностического алгоритма, прописанного в российских рекомендациях по старческой астении, критериев Fried L. P. и индекса mFI-5 «хрупкие» пациенты с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла значимо чаще имеют в анамнезе АГ ($p < 0,001$, $p = 0,033$, $p < 0,001$ соответственно, таблица 16). Других статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,720$, $p = 0,169$, $p = 0,197$ соответственно, таблица 16).

Таблица 16 – Анализ распространенности артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от критериев диагностики «хрупкости»

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	71 (80,7)	17 (19,3)	0,720
	ПА	190 (84,4)	35 (15,6)	
	ССА	62 (83,8)	12 (16,2)	
ДАРРСА	Без ССА	154 (82,4)	33 (17,6)	< 0,001
	ПА	41 (70,7)	17 (29,3)	
	ССА	128 (90,2)	14 (9,8)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,038$ $p_{\text{ПА} - \text{ССА}} < 0,001$	–	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	247 (82,3)	53 (17,7)	0,169
	ССА	76 (87,4)	11 (12,6)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	71 (72,5)	27 (27,5)	0,033
	ПА	137 (83,5)	27 (16,5)	
	ССА	115 (92,0)	10 (8,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	59 (78,7)	16 (21,3)	0,197
	НПХ	33 (84,6)	6 (15,4)	
	ЛССА	149 (86,6)	23 (13,4)	
	УХ	82 (81,2)	19 (18,8)	
mFI-5	Без ССА	54 (49,1)	56 (50,9)	< 0,001
	ССА	269 (97,1)	8 (2,9)	

При анализе продолжительности течения АГ у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в группах сравнения, полученных в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению ССА, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,368$, $p = 0,064$, $p = 0,459$, $p = 0,383$, $p = 0,145$, $p = 0,098$ соответственно, таблица 17).

Таблица 17 – Анализ продолжительности течения артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца в группах сравнения, полученных в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	АГ (лет)			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	6,0	3,0–18,5	88	0,368
	ПА	10,0	5,0–14,5	225	
	ССА	10,0	5,0–19,0	74	
ДАРРСА	Без ССА	7,0	3,5–11,5	187	0,064
	ПА	10,0	5,5–20,0	58	
	ССА	10,0	5,0–15,0	142	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	10,0	5,0–15,0	300	0,459
	ССА	7,0	3,0–15,8	87	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	10,0	5,8–19,2	98	0,383
	ПА	8,0	5,0–15,0	164	
	ССА	10,0	5,0–15,0	125	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	10,0	5,0–20,0	75	0,145
	НПХ	10,0	8,0–19,5	39	
	ЛССА	10,0	5,0–15,0	172	
	УХ	8,0	3,0–13,5	101	
mFI-5	Без ССА	6,5	3,0–10,2	110	0,098
	ССА	10,0	5,0–15,0	277	

У представителей изучаемой выборки исходно наиболее часто встречался I–II ФК ХСН по NYHA (91,7 %). При проведении сравнительного анализа было выявлено, что III ФК ХСН по NYHA значимо чаще был диагностирован среди «хрупких» пациентов с ИБС в группах, полученных на основании mFI-5 ($p = 0,017$), других статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,133$, $p = 0,213$, $p = 0,843$, $p = 0,569$, $p = 0,236$ соответственно, таблица 18).

Таблица 18 – Анализ частоты встречаемости различных функциональных классов хронической сердечной недостаточности по NYHA в зависимости от изучаемых критериев диагностики «хрупкости» у пациентов с ишемической болезнью сердца

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ФК ХСН по NYHA		p
		ХСН I/II ФК, n (%)	ХСН III ФК, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	85 (96,6)	3 (3,4)	0,133
	ПА	207 (92,0)	18 (8,0)	
	ССА	63 (85,1)	11 (14,9)	
ДАРРСА	Без ССА	178 (95,2)	9 (4,8)	0,213
	ПА	52 (89,6)	6 (10,4)	
	ССА	125 (88,0)	17 (12,0)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	274 (91,3)	26 (8,7)	0,843
	ССА	81 (93,1)	6 (6,9)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	88 (89,8)	10 (10,2)	0,569
	ПА	149 (90,8)	15 (9,2)	
	ССА	118 (94,4)	7 (5,6)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	66 (88,0)	9 (12,0)	0,236
	НПХ	32 (82,1)	7 (17,9)	
	ЛССА	161 (93,6)	11 (6,4)	
	УХ	96 (95,1)	5 (4,9)	
mFI-5	Без ССА	98 (89,1)	12 (10,9)	0,017
	ССА	257 (92,8)	20 (7,2)	

При этом шанс выявления «хрупкого» пациента с III ФК ХСН по NYHA был выше в 4,996 раза по сравнению с пациентами без ССА, полученного на основании mFI-5, различия шансов были статистически значимыми (95 % ДИ: 1,161–21,491).

«Хрупкие» пациенты с ИБС, выявленные с помощью опросника «PRISMA-7», значимо чаще ранее переносили ИМ ($p = 0,032$), других статистически значимых различий в группах сравнения установить не удалось ($p = 0,330$, $p = 0,118$, $p = 0,749$, $p = 0,543$, $p = 0,273$ соответственно, таблица 19).

Таблица 19 – Анализ частоты встречаемости постинфарктного кардиосклероза среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ИМ, n (%)	Не было ИМ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	54 (61,4)	34 (38,6)	0,330
	ПА	130 (57,8)	95 (42,2)	
	ССА	37 (50,0)	37 (50,0)	
ДАРРСА	Без ССА	109 (58,3)	78 (41,7)	0,118
	ПА	26 (44,8)	32 (55,2)	
	ССА	86 (60,6)	56 (39,4)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	162 (54,0)	138 (46,0)	0,032
	ССА	59 (67,8)	28 (32,2)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	52 (53,1)	46 (46,9)	0,749
	ПА	97 (59,1)	67 (40,9)	
	ССА	72 (57,6)	53 (42,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	44 (58,7)	31 (41,3)	0,543
	НПХ	22 (56,4)	17 (43,6)	
	ЛССА	92 (53,5)	80 (46,5)	
	УХ	63 (62,4)	38 (37,6)	
mFI-5	Без ССА	58 (52,7)	52 (47,3)	0,273
	ССА	163 (58,8)	114 (41,2)	

Следующий анализ по изучению частоты проведения в анамнезе ЧКВ у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла показал, что «хрупкие» пациенты, выявленные с помощью критериев Fried L. P., реже нуждались в данном вмешательстве ($p = 0,014$), каких-либо других статистически значимых различий в группах сравнения выявлено не было ($p = 0,409$, $p = 0,753$, $p = 0,153$, $p = 0,249$, $p = 0,974$ соответственно, таблица 20).

Таблица 20 – Анализ частоты проведения в анамнезе чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении с учетом различных критериев диагностики

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ЧКВ, n (%)	Не было ЧКВ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	13 (14,8)	75 (85,2)	0,409
	ПА	43 (19,1)	182 (80,9)	
	ССА	17 (23,0)	57 (77,0)	
ДАРРСА	Без ССА	38 (20,3)	149 (79,7)	0,753
	ПА	10 (17,2)	48 (82,8)	
	ССА	25 (17,6)	117 (82,4)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	55 (18,3)	245 (81,7)	0,153
	ССА	18 (20,7)	69 (79,3)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	45 (45,9)	53 (54,1)	0,014
	ПА	15 (9,1)	149 (90,9)	
	ССА	13 (10,4)	112 (89,6)	
	p	$p_{\text{Без ССА - ПА}} = 0,011$ $p_{\text{Без ССА - ССА}} = 0,019$	–	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	11 (14,7)	64 (85,3)	0,249
	НПХ	5 (12,8)	34 (87,2)	
	ЛССА	32 (18,6)	140 (81,4)	
	УХ	25 (24,8)	76 (75,2)	
mFI-5	Без ССА	22 (20,0)	88 (80,0)	0,974
	ССА	51 (18,4)	226 (81,6)	

При проведении оценки частоты встречаемости ФП среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению ССА не удалось получить статистически значимых различий ($p = 0,060$, $p = 0,256$, $p = 1,000$, $p = 0,177$, $p = 0,375$, $p = 0,077$ соответственно, таблица 21).

Таблица 21 – Анализ частоты встречаемости фибрилляции предсердий среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ФП, n (%)	Нет ФП, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	7 (7,9)	81 (92,1)	0,060
	ПА	18 (8,0)	207 (92,0)	
	ССА	13 (17,6)	61 (82,4)	
ДАРРСА	Без ССА	17 (9,1)	170 (90,9)	0,256
	ПА	8 (13,7)	50 (86,3)	
	ССА	13 (9,2)	129 (90,8)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	30 (10,0)	270 (90,0)	1,000
	ССА	8 (9,0)	79 (91,0)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	11 (11,2)	87 (88,8)	0,177
	ПА	15 (9,1)	149 (90,9)	
	ССА	12 (9,6)	113 (90,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	5 (6,7)	70 (93,3)	0,375
	НПХ	3 (7,7)	36 (92,3)	
	ЛССА	20 (11,6)	152 (88,4)	
	УХ	10 (9,9)	91 (90,1)	
mFI-5	Без ССА	16 (14,5)	94 (85,5)	0,077
	ССА	22 (7,9)	255 (92,1)	

Использование скринингового опросника «Возраст не помеха» позволило обнаружить, что пациенты с ИБС и различными проявлениями «хрупкости» значительно чаще имеют в анамнезе трепетание предсердий (ТП) ($p = 0,043$). Других статистически значимых различий при проведении данного анализа установить не удалось ($p = 0,371$, $p = 0,636$, $p = 0,674$, $p = 0,259$, $p = 0,662$ соответственно, таблица 22).

Таблица 22 – Анализ частоты встречаемости трепетания предсердий среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ТП, n (%)	Нет ТП, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	0 (0,0)	88 (100,0)	0,043
	ПА	2 (1,5)	223 (98,5)	
	ССА	4 (5,5)	70 (94,5)	
ДАРРСА	Без ССА	2 (1,1)	185 (98,9)	0,371
	ПА	2 (3,4)	56 (96,6)	
	ССА	2 (1,4)	140 (98,6)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	4 (1,3)	296 (98,7)	0,636
	ССА	2 (2,3)	85 (97,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	2 (2,1)	96 (97,9)	0,674
	ПА	2 (1,2)	162 (98,8)	
	ССА	2 (1,6)	123 (98,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	1 (1,3)	74 (98,7)	0,259
	НПХ	0 (0,0)	39 (100,0)	
	ЛССА	5 (2,9)	167 (97,1)	
	УХ	0 (0,0)	101 (100,0)	
mFI-5	Без ССА	2 (1,8)	108 (98,2)	0,662
	ССА	4 (1,4)	273 (98,6)	

При проведении анализа частоты имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) в анамнезе у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению «хрупкости» установить какие-либо статистически значимые различия в группах сравнения не удалось ($p = 1,000$, $p = 0,299$, $p = 0,404$, $p = 0,935$, $p = 0,790$, $p = 0,488$ соответственно, таблица 23).

Таблица 23 – Анализ частоты имплантации кардиостимулятора в анамнезе среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ЭКС, n (%)	Нет ЭКС, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	0 (0,0)	88 (100,0)	1,000
	ПА	2 (0,9)	223 (99,1)	
	ССА	0 (0,0)	74 (100,0)	
ДАРРСА	Без ССА	0 (0,0)	187 (100,0)	0,299
	ПА	1 (1,7)	57 (98,3)	
	ССА	1 (0,7)	141 (99,3)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	1 (0,3)	299 (99,7)	0,404
	ССА	1 (1,1)	86 (98,9)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,935
	ПА	1 (0,6)	163 (99,4)	
	ССА	1 (0,8)	124 (99,2)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	0 (0,0)	75 (100,0)	0,790
	НПХ	0 (0,0)	39 (100,0)	
	ЛССА	1 (0,6)	171 (99,4)	
	УХ	1 (1,0)	100 (99,0)	
mFI-5	Без ССА	1 (0,9)	109 (99,1)	0,488
	ССА	1 (0,4)	276 (99,6)	

Согласно полученным в ходе статистического анализа данным, АБЦА встречался значимо чаще у пациентов изучаемой выборки с преаестенией и ССА, по данным опросника «Возраст не помеха» ($p = 0,014$) и индекса mFI-5 ($p = 0,012$), а при использовании опросника «PRISMA-7» АБЦА встречался значимо чаще среди пациентов без старческой астении ($p = 0,030$), других статистически значимых различий установить не удалось ($p = 0,261$, $p = 0,465$, $p = 0,672$ соответственно, таблица 24).

Таблица 24 – Анализ встречаемости атеросклероза брахиоцефальных артерий среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	АБЦА, n (%)	Нет АБЦА, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	42 (47,7)	46 (52,3)	0,014
	ПА	143 (63,5)	82 (36,5)	
	ССА	47 (63,5)	27 (36,5)	
	p	$p_{\text{Без ССА - ПА}} = 0,018$ $p_{\text{Без ССА - ССА}} = 0,040$	–	
ДАРРСА	Без ССА	107 (57,2)	80 (42,8)	0,261
	ПА	30 (51,7)	28 (48,3)	
	ССА	95 (66,9)	47 (33,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	188 (62,7)	112 (37,3)	0,030
	ССА	44 (50,6)	43 (49,4)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	50 (51,0)	48 (49,0)	0,465
	ПА	99 (60,4)	65 (39,6)	
	ССА	83 (66,4)	42 (33,6)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	42 (56,0)	33 (44,0)	0,672
	НПХ	21 (53,8)	18 (46,2)	
	ЛССА	107 (62,2)	65 (37,8)	
	УХ	62 (61,4)	39 (38,6)	
mFI-5	Без ССА	55 (50,0)	55 (50,0)	0,012
	ССА	177 (63,9)	100 (36,1)	

При анализе частоты проведения КЭЭ в анамнезе у пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению ССА не удалось выявить статистически значимых различий ни в одном случае ($p = 0,643$, $p = 0,662$, $p = 1,000$, $p = 0,874$, $p = 0,728$, $p = 1,000$ соответственно, таблица 25).

Таблица 25 – Анализ частоты проведения каротидной эндартерэктомии в анамнезе среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	КЭЭ, n (%)	Не было КЭЭ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	0 (0,0)	88 (100,0)	0,643
	ПА	3 (1,3)	222 (98,7)	
	ССА	1 (1,4)	73 (98,6)	
ДАРРСА	Без ССА	2 (1,1)	185 (98,9)	0,662
	ПА	1 (1,7)	57 (98,3)	
	ССА	1 (0,7)	141 (99,3)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	3 (1,0)	297 (99,0)	1,000
	ССА	1 (1,2)	86 (98,8)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,874
	ПА	2 (1,2)	162 (98,8)	
	ССА	2 (1,6)	123 (98,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	1 (1,3)	74 (98,7)	0,728
	НПХ	1 (2,6)	38 (97,4)	
	ЛССА	1 (0,6)	171 (99,4)	
	УХ	1 (1,0)	100 (99,0)	
mFI-5	Без ССА	1 (0,9)	109 (99,1)	1,000

По частоте встречаемости транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе группы сравнения, полученные в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению ССА, не имели статистически значимых различий ($p = 0,877$, $p = 0,415$, $p = 0,660$, $p = 0,473$, $p = 0,619$, $p = 0,678$ соответственно, таблица 26).

Таблица 26 – Анализ частоты встречаемости транзиторной ишемической атаки в анамнезе у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ТИА, n (%)	Не было ТИА, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	2 (2,3)	86 (97,7)	0,877
	ПА	4 (1,8)	221 (98,2)	
	ССА	1 (1,4)	73 (98,6)	
ДАРРСА	Без ССА	4 (2,2)	183 (97,8)	0,415
	ПА	0 (0,0)	58 (100,0)	
	ССА	3 (2,1)	139 (97,9)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	5 (1,7)	295 (98,3)	0,660
	ССА	2 (2,3)	85 (97,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	1 (1,1)	97 (98,9)	0,473
	ПА	4 (2,4)	160 (97,6)	
	ССА	2 (1,6)	123 (98,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	0 (0,0)	75 (100,0)	0,619
	НПХ	1 (2,6)	38 (97,4)	
	ЛССА	4 (2,3)	168 (97,7)	
	УХ	2 (2,0)	99 (98,0)	
mFI-5	Без ССА	1 (0,9)	109 (99,1)	0,678
	ССА	6 (2,2)	271 (97,8)	

Использование диагностического алгоритма, представленного в российских рекомендациях по старческой астении, позволило выявить, что острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) встречается значительно чаще в анамнезе у «хрупких» пациентов с ИБС ($p = 0,031$), а также у пациентов с преастенией и ССА при применении критериев «хрупкости» Fried L. P. ($p = 0,035$), других статистически значимых различий не было обнаружено ($p = 0,506$, $p = 0,361$, $p = 0,462$, $p = 0,101$ соответственно, таблица 27).

Таблица 27 – Анализ частоты встречаемости острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ОНМК, n (%)	Не было ОНМК, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	6 (6,8)	82 (93,2)	0,506
	ПА	21 (9,3)	204 (90,7)	
	ССА	9 (12,2)	65 (87,8)	
ДАРРСА	Без ССА	11 (5,9)	176 (94,1)	0,031
	ПА	9 (15,5)	49 (84,5)	
	ССА	16 (11,3)	126 (88,7)	
	p	$p_{\text{Без ССА - ПА}} = 0,028$	–	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	30 (10,0)	270 (90,0)	0,361
	ССА	6 (6,9)	81 (93,1)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,035
	ПА	15 (9,2)	149 (90,8)	
	ССА	21 (16,8)	104 (83,2)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	7 (9,3)	68 (90,7)	0,462
	НПХ	3 (7,7)	36 (92,3)	
	ЛССА	20 (11,6)	152 (88,4)	
	УХ	6 (5,9)	95 (94,1)	
mFI-5	Без ССА	6 (5,5)	104 (94,5)	0,101
	ССА	30 (10,8)	247 (89,2)	

Среди «хрупких» пациентов с ИБС, выявленных с помощью опросника «PRISMA-7» и индекса mFI-5, значимо чаще встречались в анамнезе ЗАНК ($p = 0,022$, $p < 0,001$ соответственно), других значимых различий выявлено не было ($p = 0,356$, $p = 0,598$, $p = 0,125$, $p = 0,354$ соответственно, таблица 28).

Таблица 28 – Анализ частоты встречаемости заболеваний артерий нижних конечностей в анамнезе среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ЗАНК, n (%)	Нет ЗАНК, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	33 (37,5)	55 (62,5)	0,356
	ПА	66 (29,3)	159 (70,7)	
	ССА	25 (33,8)	49 (66,2)	
ДАРРСА	Без ССА	57 (30,5)	130 (69,5)	0,598
	ПА	19 (32,8)	39 (67,2)	
	ССА	48 (33,8)	94 (66,2)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	87 (29,0)	213 (71,0)	0,022
	ССА	37 (42,5)	50 (57,5)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	30 (30,6)	68 (69,4)	0,125
	ПА	49 (29,9)	115 (70,1)	
	ССА	45 (36,0)	80 (64,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	18 (24,0)	57 (76,0)	0,354
	НПХ	13 (33,3)	26 (66,7)	
	ЛССА	56 (32,6)	116 (67,4)	
	УХ	37 (36,6)	64 (63,4)	
mFI-5	Без ССА	21 (19,1)	89 (80,9)	< 0,001
	ССА	103 (37,2)	174 (62,8)	

Шанс отсутствия ЗАНК был ниже в 1,768 раза в группе «хрупких» пациентов с ИБС, полученной на основании опросника «PRISMA-7», по сравнению с группой без ССА, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,566, 95 % ДИ: 0,346–0,925).

Шанс отсутствия ЗАНК был ниже в 2,509 раза в группе «хрупких» пациентов с ИБС, полученной на основании mFI-5, по сравнению с группой без ССА, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,399, 95 % ДИ: 0,234–0,680).

В соответствии с таблицей 29, представленной ниже, было выявлено, что «хрупкие» пациенты с ИБС, на основании опросника «Возраст не помеха», значимо чаще имеют в анамнезе СД 2 типа ($p = 0,006$). При использовании клинической шкалы «хрупкости» было обнаружено, что пациенты с легкой степенью старческой астении значимо чаще имели в анамнезе СД 2 типа ($p = 0,045$). Пациенты с ССА на основании индекса mFI-5 значимо чаще имели в анамнезе СД 2 типа, так как этот фактор был одним из критериев для диагностики старческой астении по индексу «хрупкости» ($p < 0,001$), других статистически значимых различий не удалось установить ($p = 0,947$, $p = 0,189$, $p = 0,550$ соответственно, таблица 29).

Применение индекса mFI-5 позволило выявить, что нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) значимо чаще встречается среди «хрупких» пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла ($p < 0,001$). Нам не удалось установить других статистически значимых различий ($p = 0,252$, $p = 0,742$, $p = 0,788$, $p = 0,254$, $p = 0,891$ соответственно, таблица 30).

Шанс отсутствия НТГ в группе пациентов с ССА, полученной на основании индекса mFI-5, был ниже в 3,949 раза по сравнению с группой без ССА, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,253, 95 % ДИ: 0,117–0,548).

Таблица 29 – Анализ частоты встречаемости сахарного диабета 2 типа в анамнезе среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	СД 2 типа, n (%)	Нет СД 2 типа, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	13 (14,8)	75 (85,2)	0,006
	ПА	58 (25,7)	167 (74,3)	
	ССА	27 (36,5)	47 (63,5)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,004$	–	
ДАРРСА	Без ССА	44 (23,5)	143 (76,5)	0,947
	ПА	12 (20,7)	46 (79,3)	
	ССА	42 (29,6)	100 (70,4)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	80 (26,7)	220 (73,3)	0,189
	ССА	18 (20,7)	69 (79,3)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	25 (25,5)	73 (74,5)	0,550
	ПА	37 (22,6)	127 (77,4)	
	ССА	36 (28,8)	89 (71,2)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	20 (26,7)	55 (73,3)	0,045
	НПХ	10 (25,6)	29 (74,4)	
	ЛССА	52 (30,2)	120 (69,8)	
	УХ	16 (15,8)	85 (84,2)	
	p	$p_{\text{ЛССА} - \text{УХ}} = 0,027$	–	
mFI-5	Без ССА	4 (3,6)	106 (96,4)	< 0,001
	ССА	94 (33,9)	183 (66,1)	

Таблица 30 – Анализ частоты встречаемости нарушения толерантности к глюкозе в анамнезе среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	НТГ, n (%)	Нет НТГ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	14 (15,9)	74 (84,1)	0,252
	ПА	41 (18,2)	184 (81,8)	
	ССА	19 (25,7)	55 (74,3)	
ДАРРСА	Без ССА	39 (20,8)	148 (79,2)	0,742
	ПА	9 (15,5)	49 (84,5)	
	ССА	26 (18,3)	116 (81,7)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	58 (19,3)	242 (80,7)	0,788
	ССА	16 (18,4)	71 (81,6)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	19 (19,4)	79 (80,6)	0,254
	ПА	30 (18,3)	134 (81,7)	
	ССА	25 (20,0)	100 (80,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	13 (17,6)	62 (82,4)	0,891
	НПХ	7 (17,9)	32 (82,1)	
	ЛССА	36 (20,9)	136 (79,1)	
	УХ	18 (17,8)	83 (82,2)	
mFI-5	Без ССА	8 (7,3)	102 (92,7)	< 0,001
	ССА	66 (23,8)	211 (76,2)	

Был проведен анализ частоты встречаемости ХОБЛ в зависимости от различных критериев диагностики ССА в изучаемой выборке, согласно которому значимо чаще ХОБЛ была диагностирована ранее среди «хрупких» пациентов с ИБС, полученных на основании индекса «хрупкости» mFI-5 ($p = 0,035$), так как наличие ХОБЛ в анамнезе являлось одним из критериев для отбора пациентов,

других статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,109$, $p = 0,886$, $p = 0,207$, $p = 0,901$, $p = 0,753$ соответственно, таблица 31).

Таблица 31 – Анализ частоты встречаемости хронической обструктивной болезни легких среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ХОБЛ, n (%)	Нет ХОБЛ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	4 (4,5)	84 (95,5)	0,109
	ПА	13 (5,8)	212 (94,2)	
	ССА	0 (0,0)	74 (100,0)	
ДАРРСА	Без ССА	7 (3,7)	180 (96,3)	0,886
	ПА	3 (5,2)	55 (94,8)	
	ССА	7 (4,9)	135 (95,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	11 (3,7)	289 (96,3)	0,207
	ССА	6 (6,9)	81 (93,1)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	1 (1,1)	97 (98,9)	0,901
	ПА	8 (4,9)	156 (95,1)	
	ССА	8 (6,4)	117 (93,6)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	2 (2,7)	73 (97,3)	0,753
	НПХ	2 (5,1)	37 (94,9)	
	ЛССА	7 (4,1)	165 (95,9)	
	УХ	6 (5,9)	95 (94,1)	
mFI-5	Без ССА	1 (0,9)	109 (99,1)	0,035
	ССА	16 (5,8)	261 (94,2)	

Использование опросника «PRISMA-7» позволило выявить, что язвенная болезнь (ЯБ) желудка встречается значимо чаще в анамнезе у «хрупких» пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла ($p = 0,009$), при этом не удалось установить каких-либо других статистически значимых различий в группах

сравнения ($p = 0,329$, $p = 0,509$, $p = 0,726$, $p = 0,501$, $p = 0,950$ соответственно, таблица 32).

Таблица 32 – Анализ частоты встречаемости язвенной болезни желудка среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ЯБ, n (%)	Нет ЯБ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	5 (5,7)	83 (94,3)	0,329
	ПА	7 (3,1)	218 (96,9)	
	ССА	6 (1,4)	68 (98,6)	
ДАРРСА	Без ССА	8 (4,3)	179 (95,7)	0,509
	ПА	1 (1,7)	57 (98,3)	
	ССА	9 (6,3)	133 (93,7)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	9 (3,0)	291 (97,0)	0,009
	ССА	9 (10,3)	78 (89,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	1 (1,1)	97 (98,9)	0,726
	ПА	11 (6,7)	153 (93,3)	
	ССА	6 (4,8)	119 (95,2)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	4 (5,3)	71 (94,7)	0,501
	НПХ	0 (0,0)	39 (100,0)	
	ЛССА	8 (4,7)	164 (95,3)	
	УХ	6 (5,9)	95 (94,1)	
mFI-5	Без ССА	5 (4,5)	105 (95,5)	0,950
	ССА	13 (4,7)	264 (95,3)	

Шансы отсутствия ЯБ желудка в группе пациентов с ССА были ниже в 3,671 раза по сравнению с группой без ССА, полученных на основании опросника «PRISMA-7», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,272, 95 % ДИ: 0,105–0,709).

Анализ частоты встречаемости хронического бронхита (ХБ) в анамнезе у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от нескольких способов диагностики ССА не показал значимых различий ($p = 0,378$, $p = 0,794$, $p = 0,682$, $p = 0,524$, $p = 0,933$, $p = 0,237$ соответственно, таблица 33).

Таблица 33 – Анализ частоты встречаемости хронического бронхита среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ХБ, n (%)	Нет ХБ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	5 (5,7)	83 (94,3)	0,378
	ПА	19 (8,4)	206 (91,6)	
	ССА	3 (4,1)	71 (95,9)	
ДАРРСА	Без ССА	10 (5,3)	177 (94,7)	0,794
	ПА	3 (5,2)	55 (94,8)	
	ССА	14 (9,9)	128 (90,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	20 (6,7)	280 (93,3)	0,682
	ССА	7 (8,0)	80 (92,0)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	1 (1,1)	97 (98,9)	0,524
	ПА	17 (10,4)	147 (89,6)	
	ССА	9 (7,2)	116 (92,8)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	4 (5,3)	71 (94,7)	0,933
	НПХ	3 (7,7)	36 (92,3)	
	ЛССА	13 (7,6)	159 (92,4)	
	УХ	7 (6,9)	94 (93,1)	
mFI-5	Без ССА	5 (4,5)	105 (95,5)	0,237
	ССА	22 (7,9)	255 (92,1)	

При проведении анализа частоты встречаемости бронхиальной астмы (БА) в анамнезе среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных способов диагностики ССА нам не удалось получить статистически значимых различий

($p = 0,115$, $p = 0,643$, $p = 0,154$, $p = 0,880$, $p = 0,426$, $p = 0,748$ соответственно, таблица 34).

Таблица 34 – Анализ частоты встречаемости бронхиальной астмы среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	БА, n (%)	Нет БА, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	5 (5,7)	83 (94,3)	0,115
	ПА	7 (3,1)	218 (96,9)	
	ССА	0 (0,0)	74 (100,0)	
ДАРРСА	Без ССА	6 (3,2)	181 (96,8)	0,643
	ПА	1 (1,7)	57 (98,3)	
	ССА	5 (3,5)	137 (96,5)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	7 (2,3)	293 (97,7)	0,154
	ССА	5 (5,7)	82 (94,3)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	1 (1,1)	97 (98,9)	0,880
	ПА	6 (3,7)	158 (96,3)	
	ССА	5 (4,0)	120 (96,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	2 (2,7)	73 (97,3)	0,426
	НПХ	2 (5,1)	37 (94,9)	
	ЛССА	3 (1,7)	169 (98,3)	
	УХ	5 (5,0)	96 (95,0)	
mFI-5	Без ССА	4 (3,6)	106 (96,4)	0,748
	ССА	8 (2,9)	269 (97,1)	

При сравнении частоты встречаемости хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных подходов к диагностике ССА было выявлено, что

значимо чаще пациенты с начальными проявлениями «хрупкости» и легкой степенью старческой астении имели в анамнезе ХБП по сравнению с пациентами, которые были отнесены к группе без ССА по клинической шкале «хрупкости» ($p = 0,025$), других статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,080$, $p = 0,468$, $p = 0,481$, $p = 0,936$, $p = 0,112$ соответственно, таблица 35).

Таблица 35 – Анализ частоты встречаемости хронической болезни почек у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ХБП, n (%)	Нет ХБП, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	7 (7,9)	81 (92,1)	0,080
	ПА	29 (12,9)	196 (87,1)	
	ССА	12 (16,2)	62 (83,8)	
ДАРРСА	Без ССА	21 (11,2)	166 (88,8)	0,468
	ПА	10 (17,3)	48 (82,7)	
	ССА	17 (11,9)	125 (88,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	41 (13,7)	259 (86,3)	0,481
	ССА	7 (8,0)	80 (92,0)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	13 (13,3)	85 (86,7)	0,936
	ПА	20 (12,2)	144 (87,8)	
	ССА	15 (12,0)	110 (88,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	2 (2,7)	73 (97,3)	0,025
	НПХ	7 (17,9)	32 (82,1)	
	ЛССА	27 (15,7)	145 (84,3)	
	УХ	12 (11,9)	89 (88,1)	
	p	$p_{\text{Без ССА - НПХ}} = 0,021$ $p_{\text{Без ССА - ЛССА}} = 0,021$	–	
mFI-5	Без ССА	9 (8,2)	101 (91,8)	0,112
	ССА	39 (14,1)	238 (85,9)	

На основании данных, полученных в ходе применения опросника «PRISMA-7», было выявлено, что среди «хрупких» пациентов с ИБС значимо чаще встречаются в анамнезе переломы костей ($p = 0,010$). Других статистически значимых различий установить не удалось ($p = 0,113$, $p = 0,926$, $p = 0,783$, $p = 0,320$, $p = 0,287$ соответственно, таблица 36).

Таблица 36 – Анализ частоты встречаемости ранее перенесенных переломов костей среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Перелом костей в анамнезе		p
		был, n (%)	не было, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	3 (3,4)	85 (96,6)	0,113
	ПА	18 (8,0)	207 (92,0)	
	ССА	9 (12,2)	65 (87,8)	
ДАРРСА	Без ССА	11 (5,9)	176 (94,1)	0,926
	ПА	4 (6,9)	54 (93,1)	
	ССА	15 (10,6)	127 (89,4)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	17 (5,7)	283 (94,3)	0,010
	ССА	13 (15,0)	74 (85,0)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	2 (2,1)	96 (97,9)	0,783
	ПА	14 (8,5)	150 (91,5)	
	ССА	14 (11,2)	111 (88,8)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	4 (5,3)	71 (94,7)	0,320
	НПХ	1 (2,6)	38 (97,4)	
	ЛССА	14 (8,1)	158 (91,9)	
	УХ	11 (10,9)	90 (89,1)	
mFI-5	Без ССА	6 (5,5)	104 (94,5)	0,287
	ССА	24 (8,7)	253 (91,3)	

При проведении сравнения частоты встречаемости переломов шейки бедра в анамнезе у родителей пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных подходов к диагностике ССА не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,939$, $p = 0,811$, $p = 0,741$, $p = 0,620$, $p = 0,520$, $p = 0,365$ соответственно, таблица 37).

Таблица 37 – Анализ частоты встречаемости переломов шейки бедра в анамнезе у родителей пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Перелом шейки бедра в анамнезе у родителей		p
		был, n (%)	не было, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	3 (3,4)	85 (96,6)	0,939
	ПА	8 (3,6)	217 (96,4)	
	ССА	2 (2,7)	72 (97,3)	
ДАРРСА	Без ССА	6 (3,2)	181 (96,8)	0,811
	ПА	2 (3,4)	56 (96,6)	
	ССА	5 (3,5)	137 (96,5)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	11 (3,7)	289 (96,3)	0,741
	ССА	2 (2,3)	85 (97,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,620
	ПА	8 (4,9)	156 (95,1)	
	ССА	5 (4,0)	120 (96,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	2 (2,7)	73 (97,3)	0,520
	НПХ	0 (0,0)	39 (100,0)	
	ЛССА	6 (3,5)	166 (96,5)	
	УХ	5 (5,0)	96 (95,0)	
mFI-5	Без ССА	2 (1,8)	108 (98,2)	0,365
	ССА	11 (4,0)	266 (96,0)	

Анализ частоты потребления алкогольных напитков среди пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных критериев диагностики ССА не показал значимых различий ($p = 0,204$, $p = 0,584$, $p = 0,390$, $p = 0,301$, $p = 0,511$, $p = 0,685$ соответственно, таблица 38).

Таблица 38 – Анализ частоты потребления алкогольных напитков среди пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Частота потребления алкогольных напитков		p
		частый прием алкоголя, n (%)	не принимает алкоголь, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	13 (14,8)	75 (85,2)	0,204
	ПА	21 (9,3)	204 (90,7)	
	ССА	5 (6,8)	69 (93,2)	
ДАРРСА	Без ССА	16 (8,5)	171 (91,5)	0,584
	ПА	7 (12,1)	51 (87,9)	
	ССА	16 (11,3)	126 (88,7)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	28 (9,4)	272 (90,6)	0,390
	ССА	11 (12,6)	76 (87,4)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,301
	ПА	21 (12,8)	143 (87,2)	
	ССА	18 (14,4)	107 (85,6)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	6 (8,0)	69 (92,0)	0,511
	НПХ	2 (5,1)	37 (94,9)	
	ЛССА	18 (10,5)	154 (89,5)	
	УХ	13 (12,9)	88 (87,1)	
mFI-5	Без ССА	10 (9,1)	100 (90,9)	0,685
	ССА	29 (10,5)	248 (89,5)	

Использование опросника «Возраст не помеха» показало, что заядлых курильщиков значительно больше среди «хрупких» пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла ($p = 0,049$). В группах сравнения, полученных на основании клинической шкалы «хрупкости», значительно чаще курильщиками были более «хрупкие» пациенты ($p < 0,001$). При применении индекса «хрупкости» mFI-5 курильщиками также чаще были пациенты со старческой астенией ($p = 0,001$), других статистически значимых различий установить не удалось ($p = 0,732$, $p = 0,381$, $p = 0,076$ соответственно, таблица 39).

Шанс, что «хрупкий» пациент с ИБС является заядлым курильщиком, был выше в 3,095 раза по сравнению с группой пациентов без ССА, полученных при использовании опросника «Возраст не помеха», различия шансов были статистически значимыми (95 % ДИ: 1,526–6,277).

Для оценки роли изучаемых факторов риска в диагностике ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла дополнительно был проведен классификационный анализ, который подтвердил ранее полученные результаты. 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» – ПИКС (100), ЯБ 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 4). 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.

Таблица 39 – Анализ частоты потребления табачной продукции среди пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Частота потребления табачной продукции		p
		курильщик, n (%)	никогда не курил, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	19 (21,6)	69 (78,4)	0,049
	ПА	102 (45,3)	123 (54,7)	
	ССА	58 (78,4)	16 (21,6)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,042$		
ДАРРСА	Без ССА	90 (48,1)	97 (51,9)	0,732
	ПА	32 (55,2)	26 (44,8)	
	ССА	57 (40,1)	85 (59,9)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	127 (42,3)	173 (57,7)	0,381
	ССА	52 (59,8)	35 (40,2)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	7 (7,1)	91 (92,9)	0,076
	ПА	81 (49,4)	83 (50,6)	
	ССА	91 (72,8)	34 (27,2)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	4 (5,3)	71 (94,7)	< 0,001
	НПХ	26 (66,7)	13 (33,3)	
	ЛССА	83 (48,3)	89 (51,7)	
	УХ	66 (65,3)	35 (34,7)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{НПХ}} = 0,032$ $p_{\text{Без ССА} - \text{ЛССА}} < 0,001$ $p_{\text{Без ССА} - \text{УХ}} < 0,001$		
mFI-5	Без ССА	11 (10,0)	99 (90,0)	0,001
	ССА	168 (60,6)	109 (39,4)	

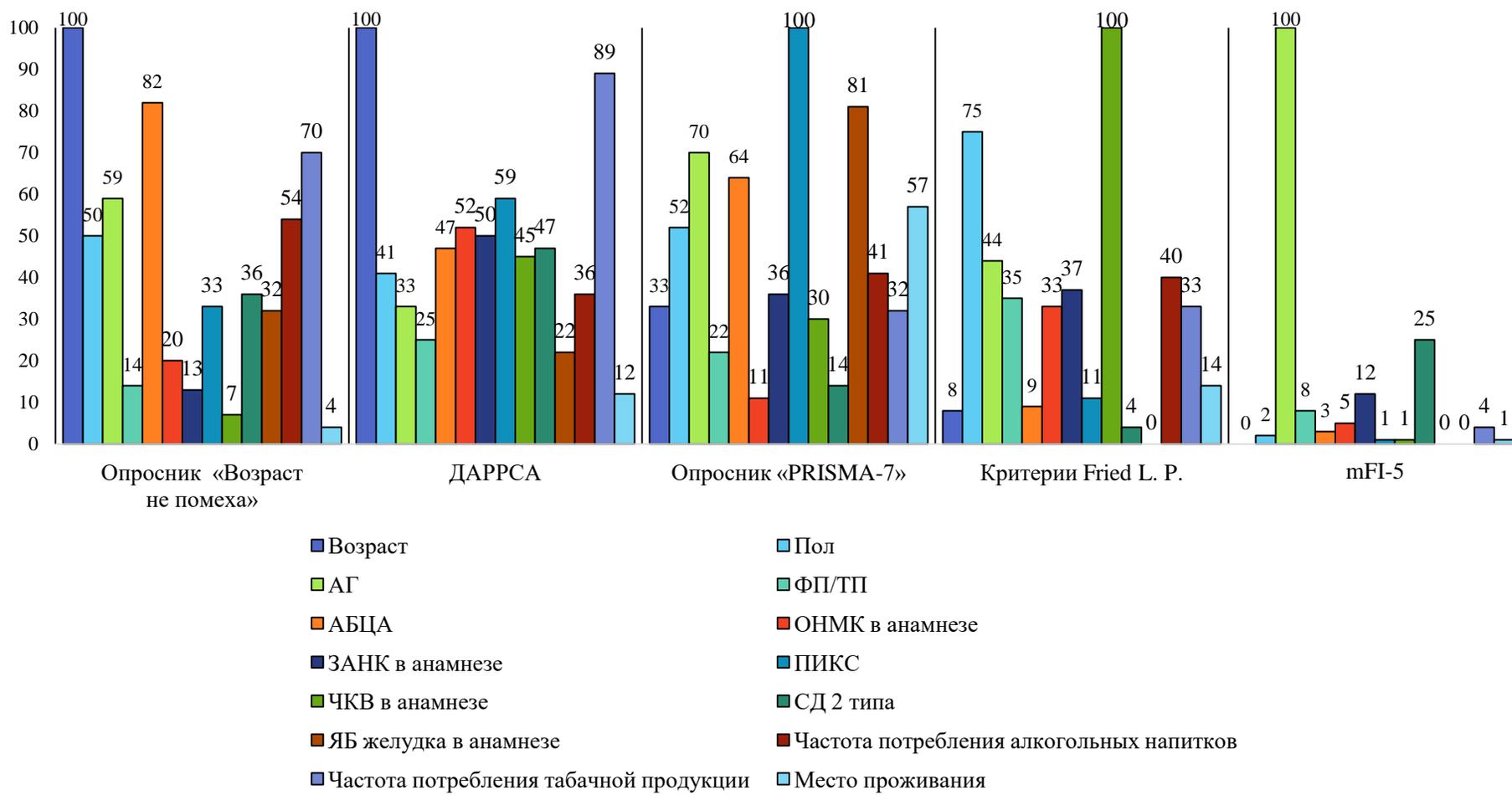


Рисунок 4 – Ранги значимости вклада изучаемых факторов риска в развитие синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца

Таким образом, частота выявления преастении и ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных диагностических подходов – от 15,0 до 58,2 % и от 19,1 до 71,6 % соответственно. Наибольшая доля пациентов с преастенией была обнаружена при использовании опросника «Возраст не помеха» (58,2 %) и критериев «хрупкости» Fried L. P. (42,4 %), наименьшая – ДАРРСА (15,0 %). Наиболее часто старческая астения выявляется при применении многоступенчатого ДАРРСА (36,7 %), критериев «хрупкости» Fried L. P. (32,3 %) и модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5 (71,6 %), наиболее редко – по опроснику «PRISMA-7» (22,5 %). Фенотип «хрупкого» пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла наиболее часто представлен курящими мужчинами пожилого возраста с низким уровнем ФА, с длительным анамнезом АГ, с наличием перенесенного ранее ИМ и ЧКВ, ОНМК, проявлениями мультифокального атеросклероза и СД, наличием в анамнезе ЯБ желудка.

ГЛАВА 4 ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

4.1 Биомаркеры воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении

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, рисунок 5) и ИЛ-18 (138,94 [98,38–182,34] пг/мл, рисунок 6) в сыворотке крови, в отличие от пациентов без ССА ($p = 0,042$, $p = 0,015$, $p = 0,038$ соответственно, таблица 40). При применении опросника «PRISMA-7» также был выявлен более высокий уровень ИЛ-18 (131,94 [96,65–171,40] пг/мл, $p = 0,041$, таблица 40, рисунок 7) в сыворотке крови «хрупких» пациентов изучаемой выборки. Уровень ИЛ-1 (3,76 [3,21–4,21] пг/мл, $p = 0,028$, таблица 40, рисунок 8) в сыворотке крови пациентов с ИБС и старческой астенией, по критериям Fried L. P., значимо выше, чем среди пациентов без ССА. Использование кинической 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, $p = 0,032$, таблица 40, рисунок 9) в сыворотке крови, в отличие от пациентов без ССА.

Анализ концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-13, ФНО- α , МСР-1 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 (таблица 41).

Таблица 40 – Биомаркеры воспаления в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированные с синдромом старческой астении, в зависимости от различных диагностических подходов к его выявлению

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	С-реактивный белок, мг/л			ИЛ-1, пг/мл			ИЛ-10, пг/мл			ИЛ-15, пг/мл			ИЛ-18, пг/мл		
		Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	0,50	0,15–0,95	0,042	3,44	2,96–4,37	0,861	2,24	1,94–2,79	0,712	219,50	27,92–867,23	0,175	100,86	68,73–127,86	0,038
	ПА	0,82	0,14–1,57	Р _{ССА} – Без ССА =	3,30	2,96–3,86		2,79	2,21–3,46		499,10	65,01–1008,00		111,24	78,32–146,50	
	ССА	1,39	0,85–2,12	0,047	3,50	2,94–3,84		3,00	2,29–3,62		63,58	23,64–349,18		138,94	98,38–182,34	
ДАРРСА	Без ССА	0,84	0,21–1,43	0,674	3,28	2,98–3,80	0,272	2,28	1,98–3,10	0,619	372,80	52,83–1008,00	0,493	115,06	80,36–163,38	0,839
	ПА	0,58	0,07–1,25		3,14	2,59–3,56		2,46	2,24–3,09		35,74	22,35–219,00		100,04	69,66–185,78	
	ССА	0,73	0,16–1,41		3,47	2,94–4,33		2,42	2,09–3,29		390,60	28,09–832,60		115,62	95,50–163,06	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	0,84	0,19–1,75	0,125	3,29	2,94–3,85	0,562	2,32	2,08–3,15	0,196	325,10	36,69–900,40	0,588	103,31	70,74–134,89	0,041
	ССА	0,50	0,13–1,00		3,40	3,02–4,13		2,47	2,19–3,62		212,45	25,59–875,92		131,94	96,65–171,40	

Продолжение таблицы 40

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	С-реактивный белок, мг/л			ИЛ-1, пг/мл			ИЛ-10, пг/мл			ИЛ-15, пг/мл			ИЛ-18, пг/мл		
		Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0,51	0,14-1,21	0,304	3,22	3,00-3,48	p _{ССА-ПА} = 0,028	3,10	2,52-3,78	0,882	126,90	22,69-671,08	0,181	92,18	65,16-132,28	0,751
	ПА	0,84	0,21-1,67		3,15	2,81-3,66		2,46	2,15-3,02		381,70	72,17-961,28		114,57	80,31-178,12	
	ССА	0,72	0,12-1,12		3,76	3,21-4,21		2,37	2,06-3,29		490,00	85,00-1005,00		115,34	98,80-150,45	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	0,99	0,19-1,31	0,946	3,24	3,04-3,64	0,146	2,31	1,85-3,18	0,584	164,67	24,64-368,18	p _{УХ-Без ССА} = 0,032	98,93	67,85-149,77	0,216
	НПХ	0,45	0,11-1,32		2,88	2,54-3,40		2,41	2,08-4,10		373,50	28,57-727,50		109,34	93,18-205,42	
	ЛССА	0,74	0,24-1,80		3,50	2,98-3,99		2,32	2,11-2,85		394,60	65,01-675,30		132,72	105,12-163,38	
	УХ	0,80	0,14-1,27		3,42	3,00-4,38		2,46	2,14-3,47		477,00	75,00-1004,62		106,00	80,92-150,45	
mFI-5	Без ССА	0,53	0,15-1,23	0,510	3,31	2,94-3,82	0,630	2,80	2,18-3,20	0,274	191,75	25,27-924,00	0,669	107,00	78,16-164,28	0,656
	ССА	0,81	0,19-1,44		3,40	2,95-4,20		2,33	2,07-3,21		390,60	36,69-794,90		115,62	91,55-163,97	

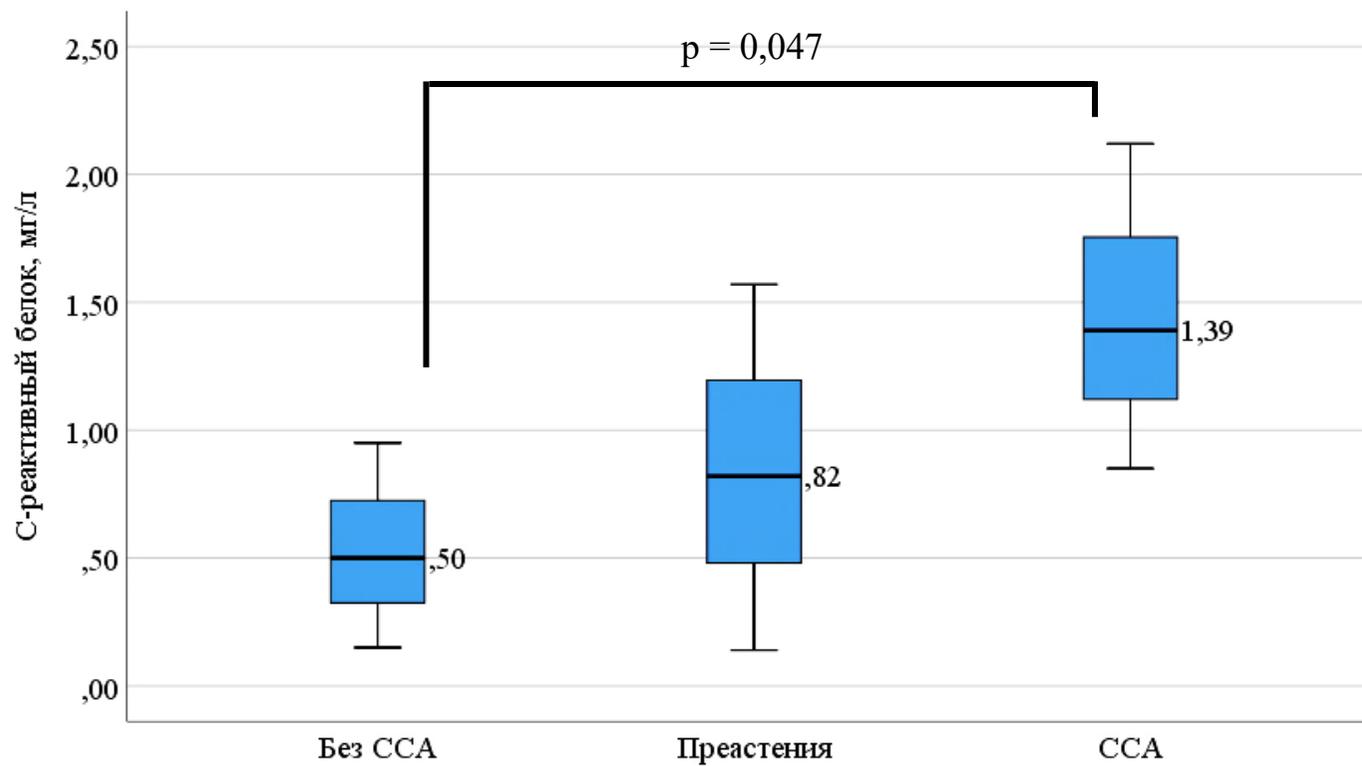


Рисунок 5 – Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией на основании опросника «Возраст не помеха»

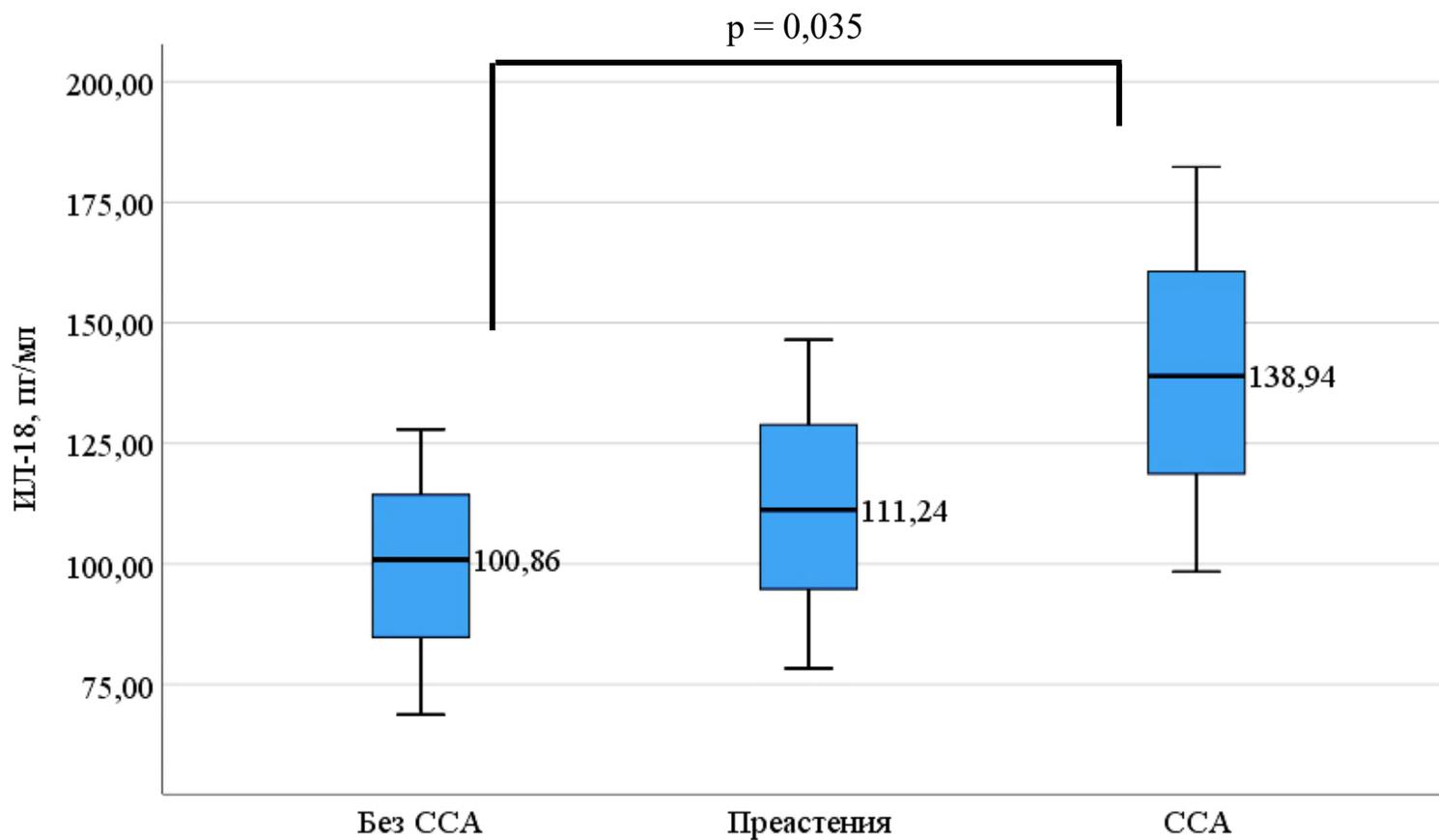


Рисунок 6 – Концентрация интерлейкина 18 в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией на основании опросника «Возраст не помеха»

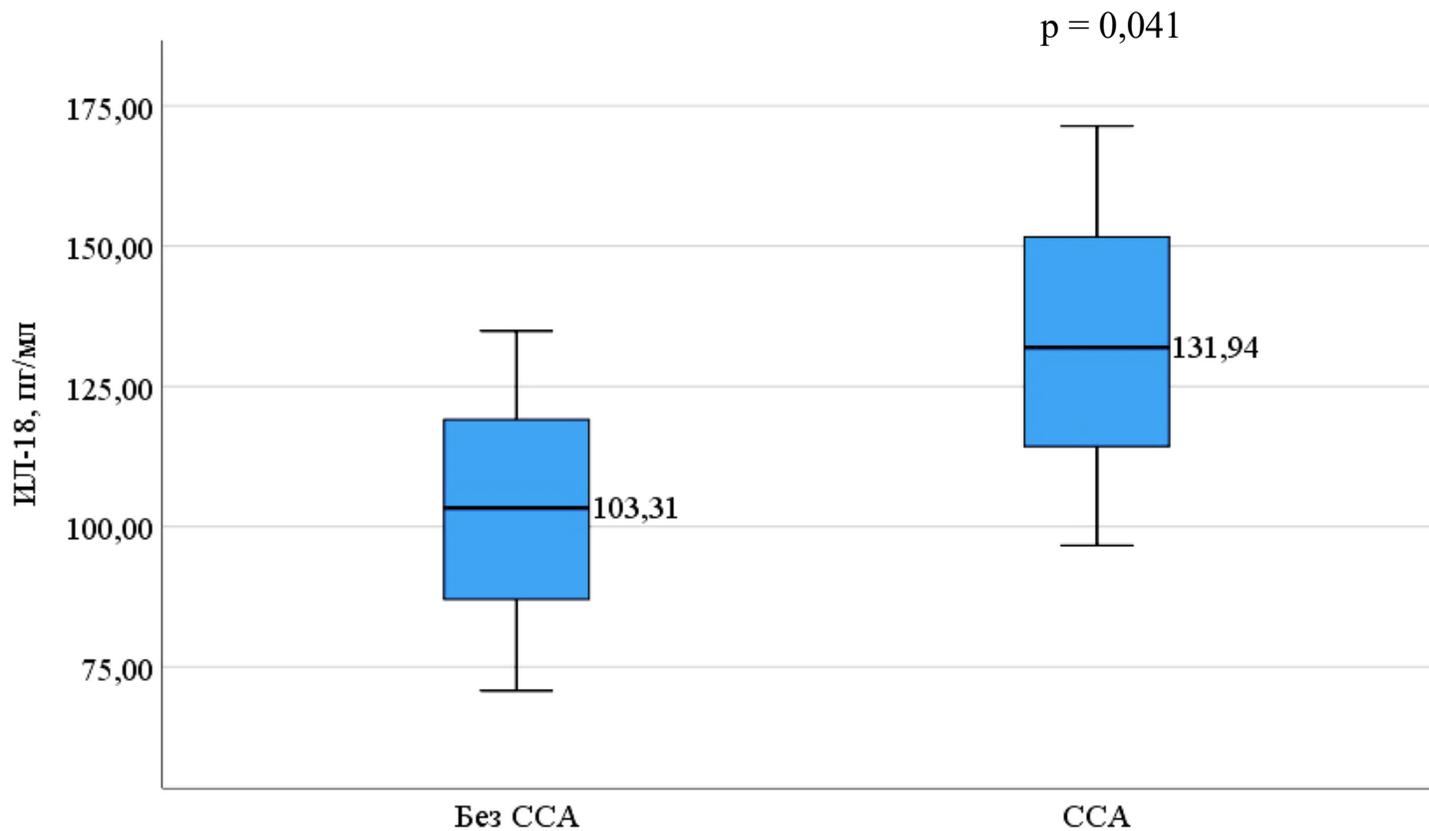


Рисунок 7 – Концентрация интерлейкина 18 в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией на основании опросника «PRISMA-7»

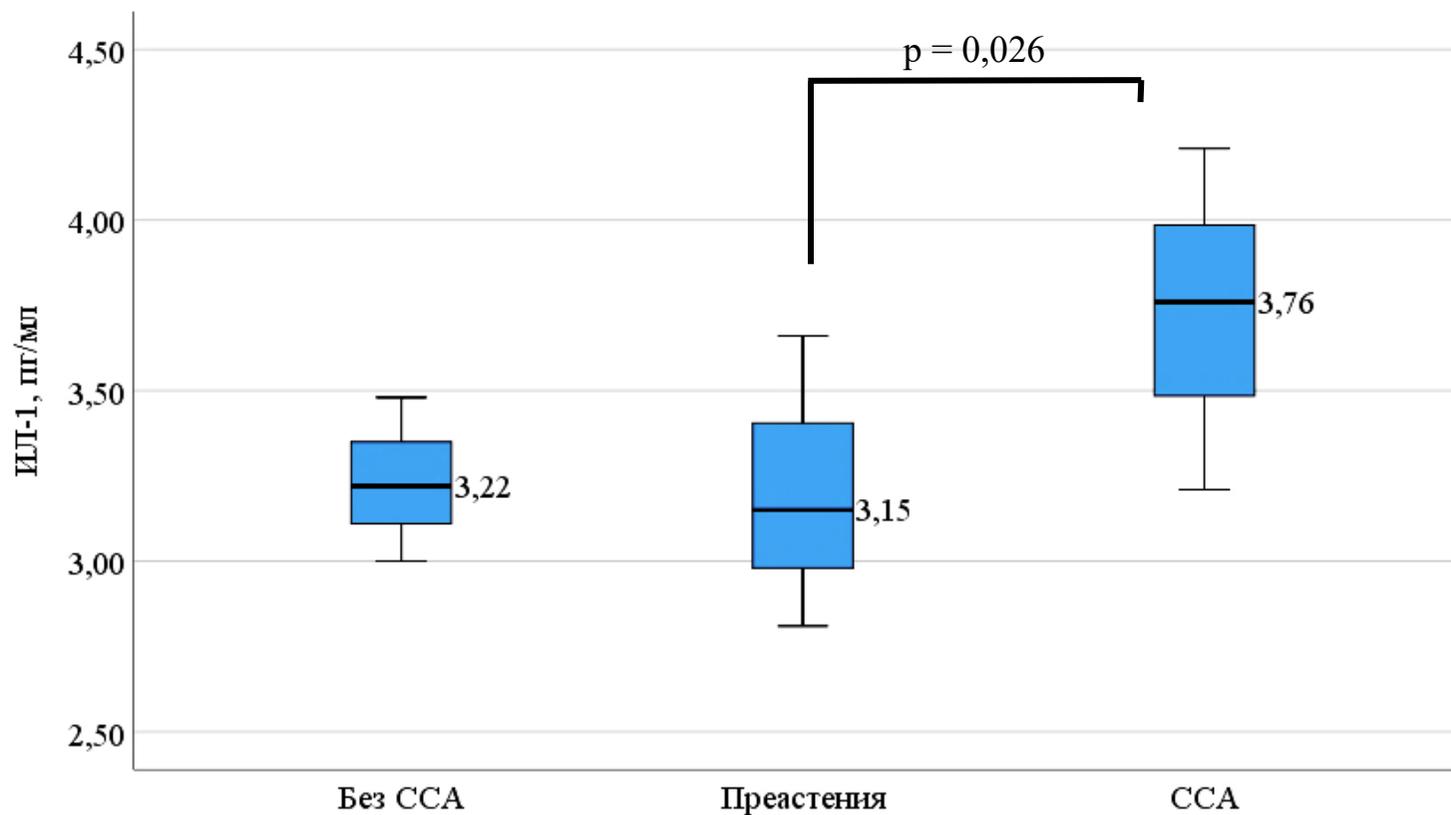


Рисунок 8 – Концентрация интерлейкина 1 в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией на основании критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P.

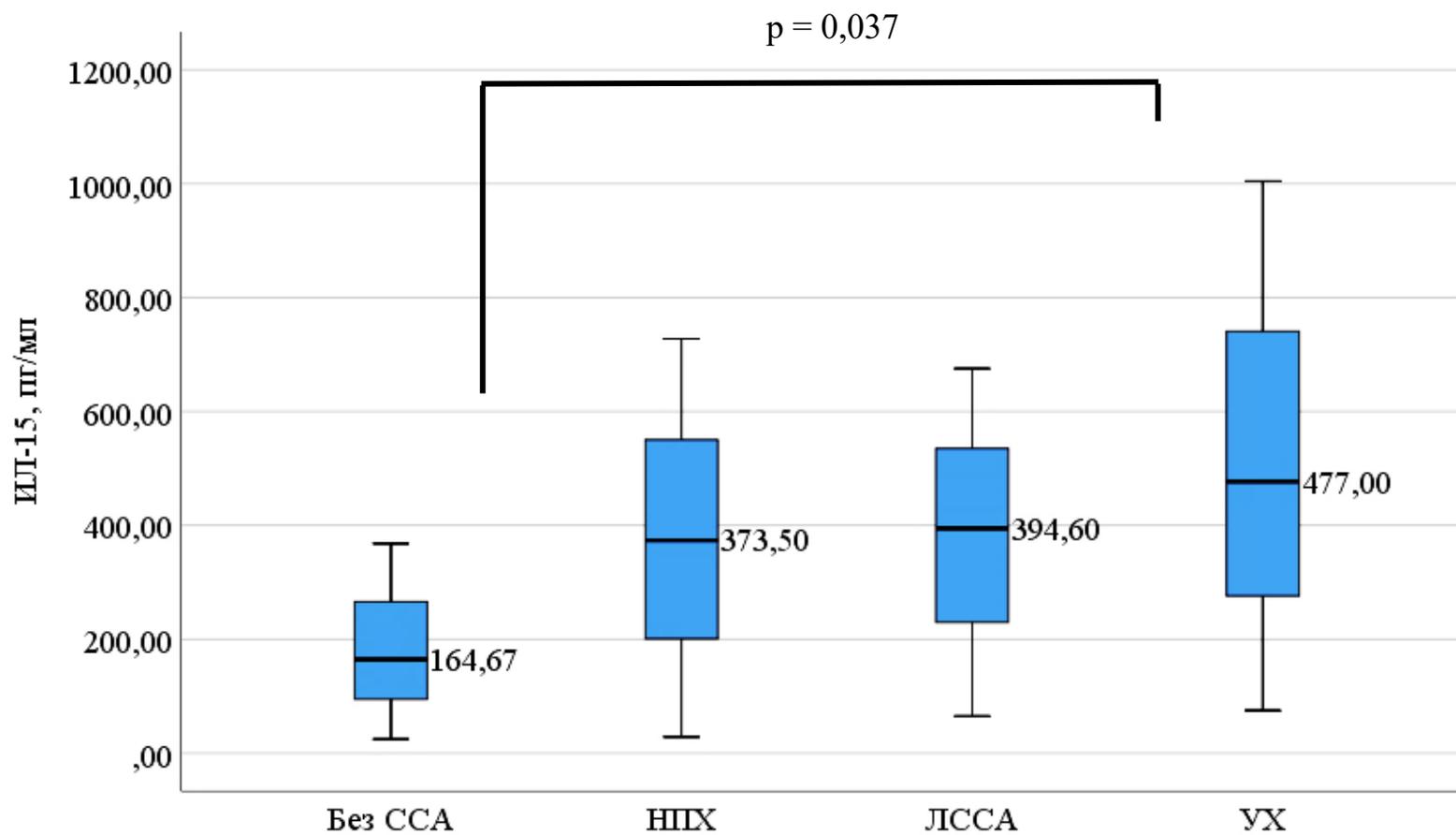


Рисунок 9 – Концентрация интерлейкина 15 в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией на основании клинической шкалы «хрупкости»

Таблица 41 – Биомаркеры воспаления в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца, не ассоциированные с синдромом старческой астении, в зависимости от различных диагностических подходов к его выявлению

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ИЛ-1 β , пг/мл			ИЛ-6, пг/мл			ИЛ-13, пг/мл			ФНО- α , пг/мл			МСР-1, пг/мл		
		Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	0,46	0,37–5,29	0,838	2,12	2,05–2,25	0,389	7,39	1,65–20,41	0,359	3,49	0,43–10,50	0,717	173,94	92,20–271,70	0,866
	ПА	0,60	0,37–3,36		2,09	2,03–2,25		16,12	3,65–40,44		2,92	0,41–9,18		162,80	100,96–208,20	
	ССА	0,50	0,37–0,95		2,14	2,03–2,75		10,56	2,60–34,38		1,87	0,45–5,26		168,79	115,70–185,87	
ДАРРСА	Без ССА	0,56	0,38–1,28	0,902	2,16	2,07–2,34	0,308	14,68	2,39–39,94	0,822	4,59	0,42–12,10	0,327	153,88	96,20–201,20	0,673
	ПА	0,37	0,36–6,74		2,12	2,04–3,26		5,41	1,20–17,88		1,86	0,23–5,51		166,02	138,12–185,02	
	ССА	0,46	0,37–6,80		2,09	2,02–2,20		9,69	3,63–26,48		2,26	0,49–8,94		165,47	115,16–208,00	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	0,58	0,37–5,24	0,359	2,10	2,02–2,24	0,269	13,69	2,17–37,49	0,367	2,03	0,42–9,53	0,203	167,08	102,61–200,75	0,859
	ССА	0,46	0,37–1,34		2,12	2,06–2,38		11,40	4,66–30,24		2,36	0,43–9,33		154,99	109,50–222,95	

Продолжение таблицы 41

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ИЛ-1 β , пг/мл			ИЛ-6, пг/мл			ИЛ-13, пг/мл			ФНО- α , пг/мл			МСР-1, пг/мл		
		Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0,45	0,35-1,25	0,121	2,14	2,06-2,28	0,901	8,71	2,49-21,42	0,232	0,92	0,42-2,52	0,192	143,93	82,20-211,70	0,237
	ПА	0,58	0,40-3,36		2,13	2,03-2,27		15,41	5,54-20,40		4,26	0,45-10,95		157,47	97,27-202,75	
	ССА	0,38	0,36-2,02		2,10	2,03-2,26		12,68	3,39-29,94		0,58	0,23-4,85		172,68	119,23-225,70	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	0,90	0,37-7,67	0,535	2,16	2,05-2,27	0,854	4,47	2,34-11,53	0,240	0,82	0,32-3,18	0,338	153,88	125,10-197,26	0,887
	НПХ	0,37	0,36-0,99		2,12	1,98-2,25		2,86	1,43-6,08		0,97	0,23-3,19		149,38	119,83-188,87	
	ЛССА	0,58	0,37-2,68		2,11	2,03-2,22		12,12	3,65-26,44		2,92	0,42-9,07		171,56	103,16-236,40	
	УХ	0,50	0,37-1,56		2,11	2,06-2,35		15,98	2,74-43,52		3,44	0,39-10,30		160,40	97,39-205,32	
mFI-5	Без ССА	0,51	0,36-1,32	0,583	2,10	1,98-2,22	0,304	12,61	2,07-32,96	0,924	1,28	0,47-5,98	0,347	164,41	109,28-210,50	0,837
	ССА	0,58	0,37-3,90		2,12	2,05-2,30		14,47	3,70-43,92		2,81	0,47-11,44		165,53	102,61-200,45	

4.2 Биомаркеры костно-мышечно-жирового ремоделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией

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, $p = 0,027$, таблица 44, рисунок 10) 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, $p = 0,038$, таблица 44, рисунок 11) в сыворотке крови у пациентов с ИБС и ССА при применении модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5.

Анализ концентрации лептина, адипонектина, BMP-2, FGF-21, общего 25-ОН витамина D, склеростина, остеокальцина, P1NP, остеопонтинина, IGF-1, PУD 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 (таблицы 42, 43, 44).

Таблица 42 – Биомаркеры костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Лептин, нг/мл			Адипонектин, мкг/мл			BMP-2, пг/мл			FGF-21, пг/мл		
		Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	15,99	8,51–31,04	0,144	9,19	3,12–15,23	0,662	41,26	34,83–49,12	0,895	69,28	24,25–363,05	0,452
	ПА	11,30	4,32–14,73		6,23	3,29–13,29		41,29	36,00–51,45		114,75	35,42–421,17	
	ССА	15,15	6,82–23,77		5,22	3,19–8,62		41,05	38,17–50,35		84,72	33,41–326,98	
ДАРРСА	Без ССА	12,54	4,98–20,82	0,412	7,04	3,57–14,35	0,355	39,65	35,78–48,59	0,600	89,70	28,83–323,30	0,832
	ПА	8,13	2,33–16,10		3,29	2,67–7,70		40,01	38,97–45,52		70,92	28,74–371,00	
	ССА	12,32	5,56–19,08		6,12	2,91–11,81		42,72	35,83–51,97		106,60	35,24–430,62	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	11,48	4,64–16,03	0,098	6,24	3,31–13,50	0,963	42,14	36,08–51,40	0,454	112,20	34,48–449,55	0,516
	ССА	19,00	9,77–28,68		6,56	2,87–10,87		40,53	32,09–48,86		72,23	37,13–306,60	

Продолжение таблицы 42

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Лептин, нг/мл			Адипонектин, мкг/мл			BMP-2, пг/мл			FGF-21, пг/мл		
		Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	12,80	2,80–22,80	0,990	6,95	2,85–13,75	0,153	43,20	37,11–52,63	0,740	89,70	29,70–389,70	0,698
	ПА	11,92	5,25–19,19		5,77	3,28–11,85		42,81	35,95–51,74		121,85	35,19–414,85	
	ССА	12,69	3,18–20,01		7,67	3,29–14,25		40,01	33,85–49,48		70,92	28,74–322,30	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	8,43	4,32–12,54	0,615	13,47	3,48–15,39	0,408	36,00	34,17–43,20	0,175	82,55	39,80–314,85	0,485
	НПХ	14,33	6,44–17,25		5,65	4,05–6,67		45,88	38,48–57,35		46,43	19,04–250,55	
	ЛССА	12,69	5,04–34,84		6,24	3,26–13,29		44,49	37,27–51,38		130,20	39,75–465,00	
	УХ	13,12	4,95–20,44		5,75	3,41–11,17		39,73	34,21–48,25		72,23	28,83–323,10	
mFI-5	Без ССА	12,95	6,58–22,80	0,361	7,06	3,17–13,69	0,788	42,44	36,11–49,63	0,436	94,83	43,53–434,92	0,444
	ССА	11,48	4,64–18,65		6,11	3,31–12,49		39,73	34,07–51,40		82,59	34,80–394,38	

Таблица 43 – Биомаркеры костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных подходов к выявлению «хрупкости»

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Склеростин, пмоль/л			Остеокальцин, нг/мл			P1NP, нг/мл			Остеопонтин, нг/мл		
		Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	40,84	34,54–49,93	0,831	8,73	5,84–10,50	0,449	15,26	12,96–19,25	0,166	6,07	5,43–6,87	0,787
	ПА	43,72	33,61–51,36		9,88	5,64–12,44		16,55	12,38–20,33		6,52	5,66–7,06	
	ССА	44,55	33,24–50,16		9,82	6,04–12,30		18,55	14,57–26,64		6,36	5,43–7,27	
ДАРРСА	Без ССА	42,51	35,14–49,32	0,789	9,07	6,75–11,67	0,630	16,44	12,87–22,62	0,853	6,40	5,39–6,97	0,285
	ПА	43,16	33,06–48,17		10,40	6,10–13,27		17,20	15,65–19,68		6,55	6,15–7,33	
	ССА	45,29	32,97–51,32		9,57	5,14–12,02		16,23	12,99–20,04		6,04	5,24–7,06	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	44,66	41,53–47,80	0,202	9,69	5,70–12,19	0,449	17,20	13,42–22,50	0,170	6,35	5,27–7,18	0,859
	ССА	40,91	36,16–45,66		8,99	6,04–10,59		14,55	12,96–18,50		6,21	5,58–7,02	

Продолжение таблицы 43

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Склеростин, пмоль/л			Остеокальцин, нг/мл			P1NP, нг/мл			Остеопонтин, нг/мл		
		Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	44,55	38,53-49,80	0,490	10,17	4,98-13,05	0,579	18,60	13,68-25,50	0,787	6,52	5,54-7,26	0,958
	ПА	44,09	35,47-50,99		9,69	7,09-12,10		16,55	13,04-22,41		6,40	5,24-7,07	
	ССА	41,31	32,27-50,53		9,33	5,12-11,79		16,19	13,08-19,80		6,16	5,69-6,98	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	43,99	36,02-49,00	0,997	10,17	5,78-12,06	0,790	16,44	13,57-18,74	0,947	6,30	5,16-6,83	0,713
	НПХ	43,62	35,51-49,56		9,98	9,01-12,33		17,01	15,32-23,95		5,86	5,25-6,78	
	ЛССА	41,77	31,95-54,84		9,55	4,87-12,61		16,95	11,77-22,62		6,40	5,57-7,21	
	УХ	44,18	34,63-50,11		9,01	5,91-11,18		15,90	13,21-20,52		6,23	5,54-7,97	
mFI-5	Без ССА	45,23	40,32-50,15	0,406	10,12	8,53-12,05	0,190	17,17	14,12-19,96	0,491	6,42	5,68-6,94	0,708
	ССА	42,88	39,76-46,01		9,02	5,30-11,83		16,08	12,66-21,33		6,16	5,35-7,21	

Таблица 44 – Биомаркеры костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных подходов к диагностике старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	IGF-1, нг/мл			Кальцитонин, пг/мл			25-ОН Витамин D общий, нг/мл			PVD, нмоль/л			Миостатин, нг/мл		
		Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	186,12	170,96–238,98	0,428	17,76	16,20–20,16	0,700	26,06	20,22–36,80	0,837	11,10	9,32–11,63	0,632	7,74	6,63–9,39	0,710
	ПА	204,50	169,06–262,70		17,64	16,10–22,06		27,97	23,38–34,16		11,10	10,05–11,83		7,95	6,49–9,45	
	ССА	239,61	175,26–289,80		16,96	16,53–17,90		24,87	21,89–35,52		10,77	10,06–11,15		7,23	6,37–8,88	
ДАРРСА	Без ССА	202,31	154,62–251,37	0,490	18,09	16,66–20,84	0,147	25,61	20,60–33,93	0,654	10,81	10,00–11,60	0,914	7,99	6,57–9,52	0,253
	ПА	189,59	179,76–260,61		17,62	16,84–19,09		29,12	24,50–37,41		10,91	9,96–11,83		8,22	7,49–11,30	
	ССА	207,81	179,83–283,61		16,83	16,10–18,78		27,39	22,57–36,80		11,10	9,81–11,78		7,64	6,02–8,54	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	203,55	171,38–282,76	0,336	17,34	16,27–20,01	0,697	26,85	22,44–33,42	0,416	10,96	10,09–11,69	0,234	7,76	6,38–8,35	0,058
	ССА	193,26	171,53–250,32		17,77	16,20–18,97		30,49	21,81–38,22		10,57	9,20–11,58		7,99	7,25–10,65	

Продолжение таблицы 44

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	IGF-1, нг/мл			Кальцитонин, пг/мл			25-ОН Витамин D общий, нг/мл			PVD, нмоль/л			Миостатин, нг/мл		
		Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p	Me	Q ₁ -Q ₃	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	202,61	144,52-261,17	0,958	20,28	17,28-22,58	0,027 P _{ССА-Без ССА} = 0,023	31,27	24,47-38,17	0,398	10,86	10,06-11,86	0,101	8,31	6,97-9,29	0,994
	ПА	198,45	167,48-268,05		18,31	16,62-20,23		28,52	21,85-38,48		11,14	10,32-11,67		7,73	6,70-9,18	
	ССА	207,92	172,99-273,26		17,23	16,05-18,94		26,14	22,35-31,83		10,64	9,29-11,69		7,77	6,30-9,44	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	202,61	186,12-276,25	0,810	17,78	16,14-20,04	0,746	27,97	23,51-33,60	0,480	11,32	10,23-12,35	0,803	6,55	5,23-8,16	0,196
	НПХ	224,91	164,49-296,94		18,34	16,93-22,48		24,05	19,25-26,86		11,05	10,33-11,47		7,71	7,49-8,80	
	ЛССА	199,94	169,11-276,73		17,17	16,35-18,76		27,95	23,66-34,87		10,81	10,00-11,83		7,94	6,74-9,99	
	УХ	203,87	170,18-255,36		17,58	16,24-19,01		26,17	20,60-37,41		10,82	9,31-11,55		7,80	6,63-9,06	
mFI-5	Без ССА	212,01	178,83-277,73	0,122	18,80	17,18-22,04	0,825	30,70	24,37-42,98	0,113	10,55	9,12-11,15	0,129	7,21	5,97-8,32	0,038
	ССА	197,00	155,54-258,82		16,91	16,09-18,70		26,30	20,95-33,59		11,19	10,23-11,96		9,28	7,53-11,22	

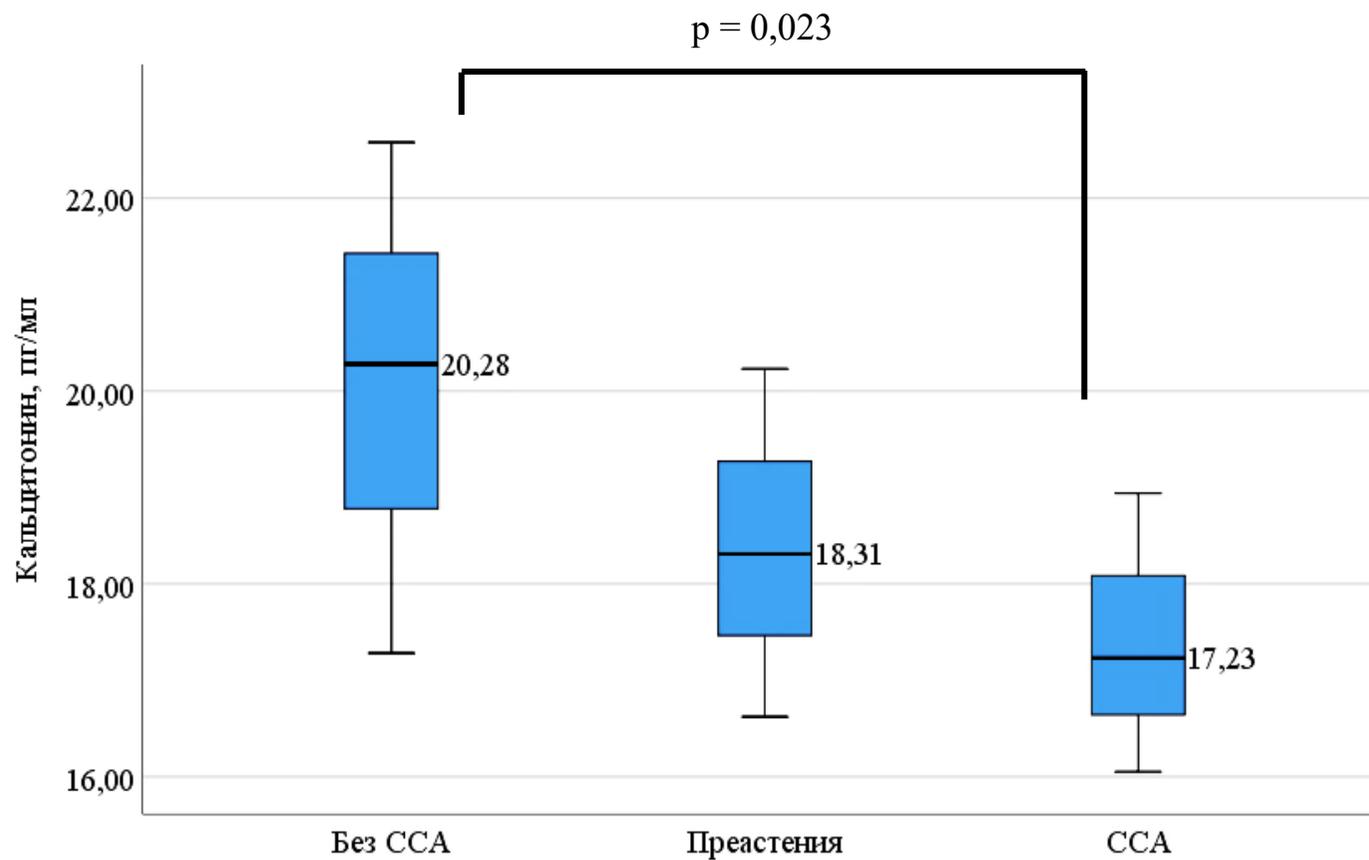


Рисунок 10 – Концентрация кальцитонина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией на основании критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P.

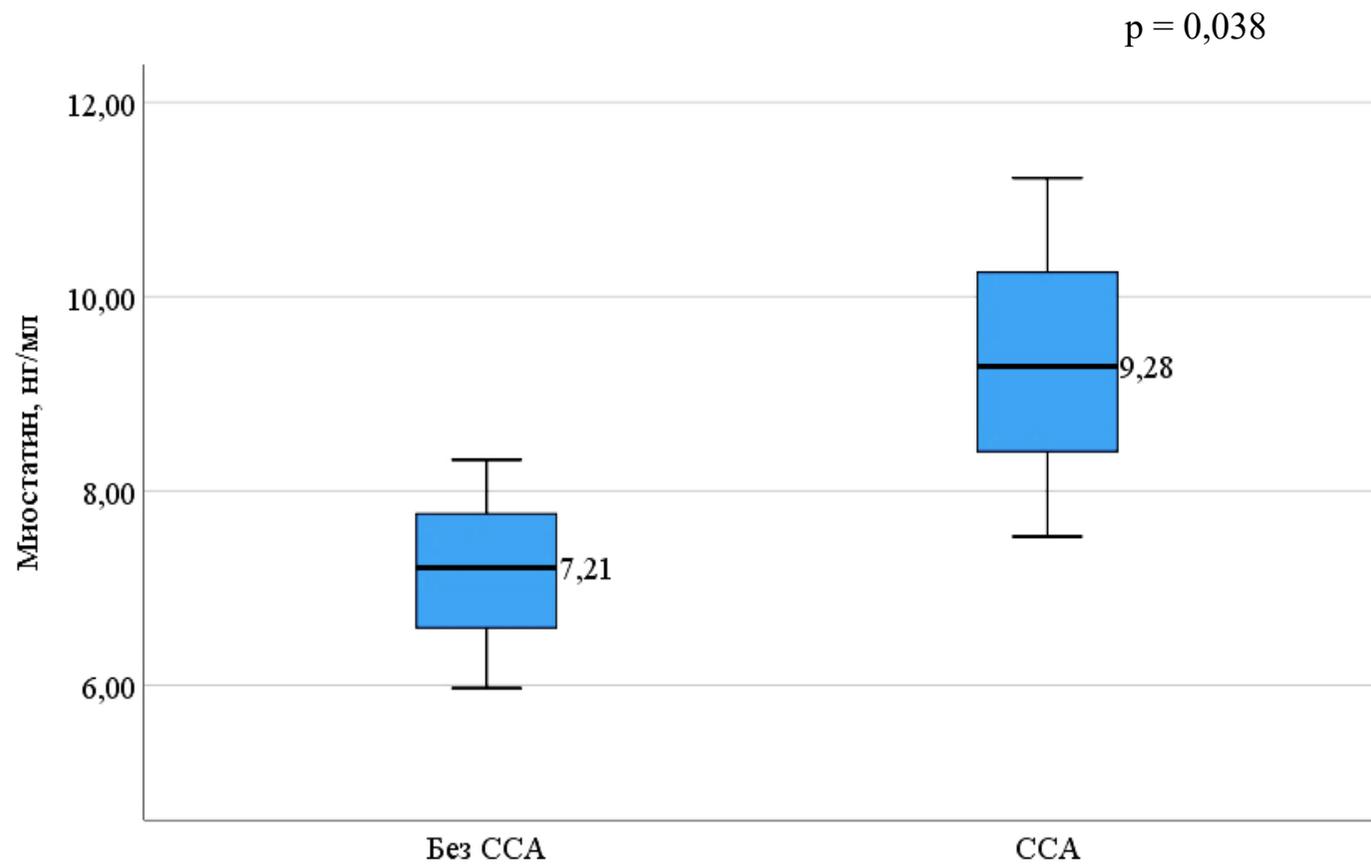


Рисунок 11 – Концентрация миостатина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца и старческой астенией на основании индекса «хрупкости» mFI-5

4.3 Ассоциации биомаркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования с патологическим старением организма у пациентов с ишемической болезнью сердца

При проведении классификационного анализа с целью выявления ассоциаций между старческой астенией у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла и концентрацией биомаркеров воспаления в сыворотке крови в зависимости от различных подходов к диагностике «хрупкости» с учетом возраста было обнаружено, что наиболее высокие ранги значимости получили при использовании опросника «Возраст не помеха» – МСР-1 (100); критериев «хрупкости» Fried L. P. – ИЛ-6 (83), ИЛ-18 (100) и индекса «хрупкости» mFI-5 – ИЛ-13 (100) (рисунок 12). Классификационный анализ концентрации биомаркеров костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови «хрупких» пациентов изучаемой выборки в зависимости от различных способов диагностики ССА с учетом возраста показал, что при применении опросника «Возраст не помеха» наиболее высокие ранги значимости получили – адипонектин (84), остеопонтин (96), FGF-21 (100); опросника «PRISMA-7» – P1NP (100); критериев «хрупкости» Fried L. P. – P1NP (100) (рисунок 13). Необходимо учесть более низкие ранги значимости возраста пациентов с ИБС по сравнению с вышеописанными рангами биомаркеров как воспаления, так и костно-мышечно-жирового ремоделирования.

Затем был проведен классификационный анализ 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), PYD (83), МСР-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), BMP-2 (100) (рисунок 14).

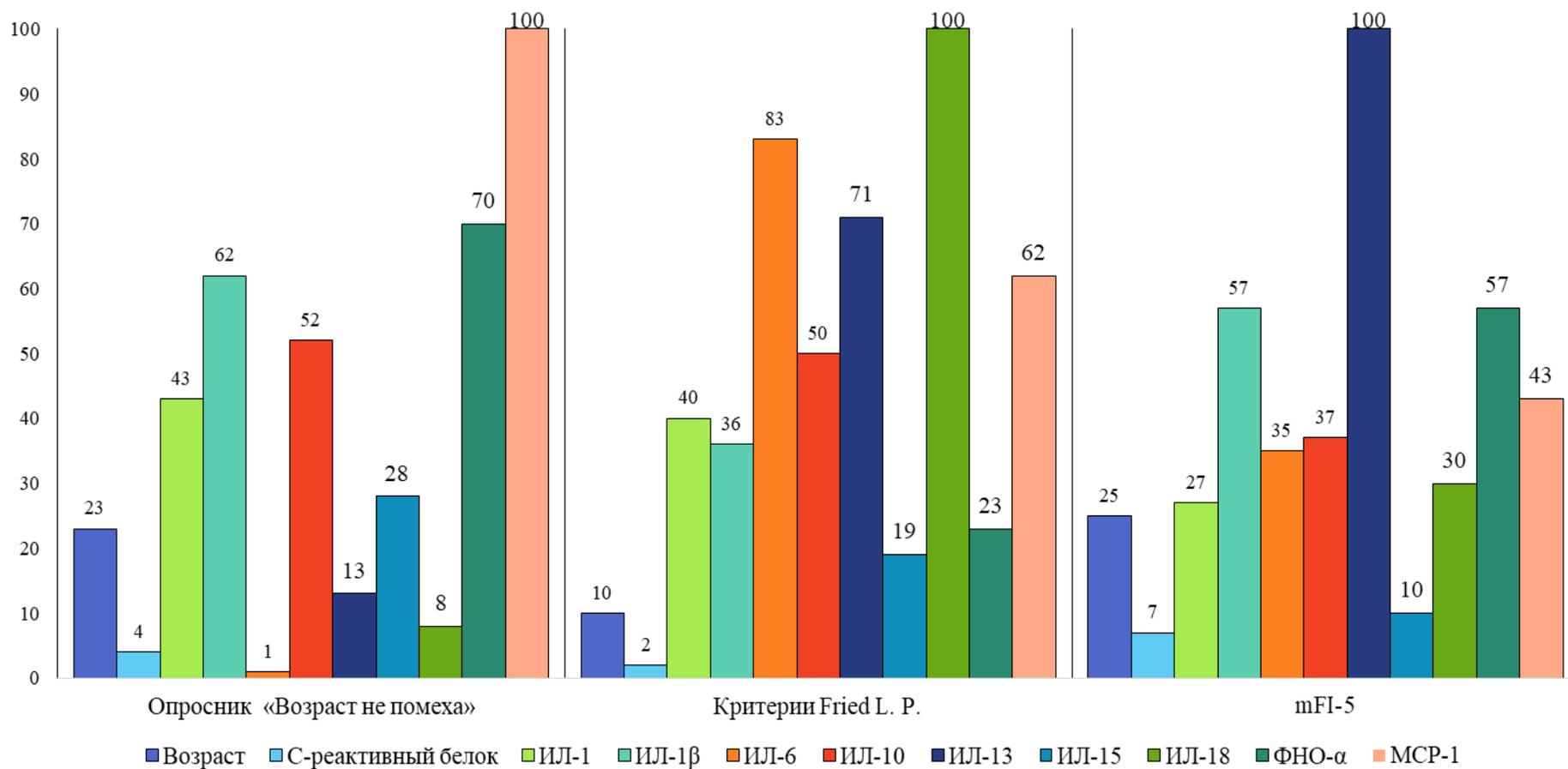


Рисунок 12 – Ассоциации биомаркеров воспаления (ранги значимости) с синдромом старческой астении с учетом возраста в зависимости от различных диагностических подходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

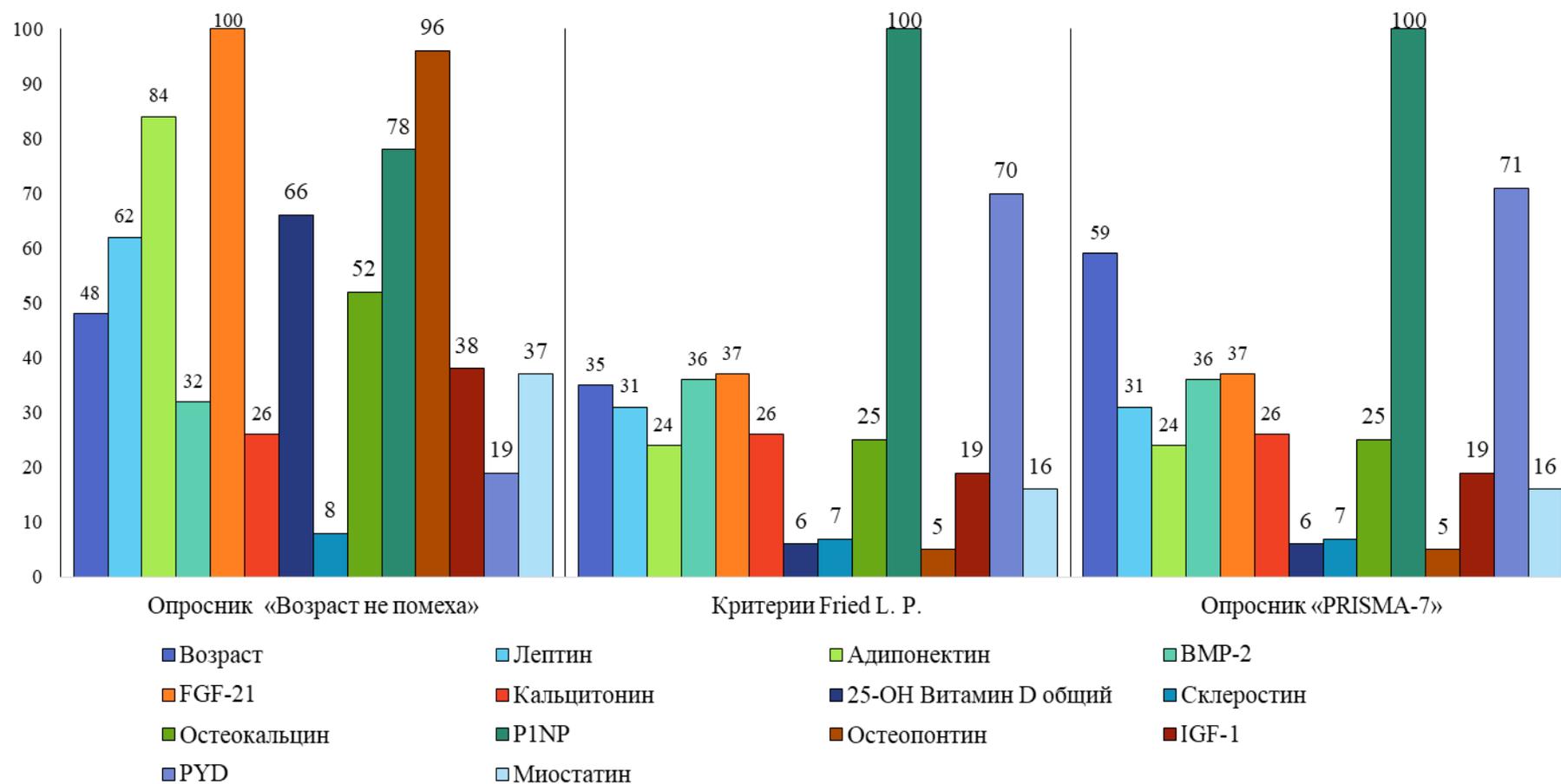


Рисунок 13 – Ассоциации биомаркеров костно-мышечно-жирового ремоделирования (ранги значимости) с синдромом старческой астении с учетом возраста в зависимости от различных диагностических подходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

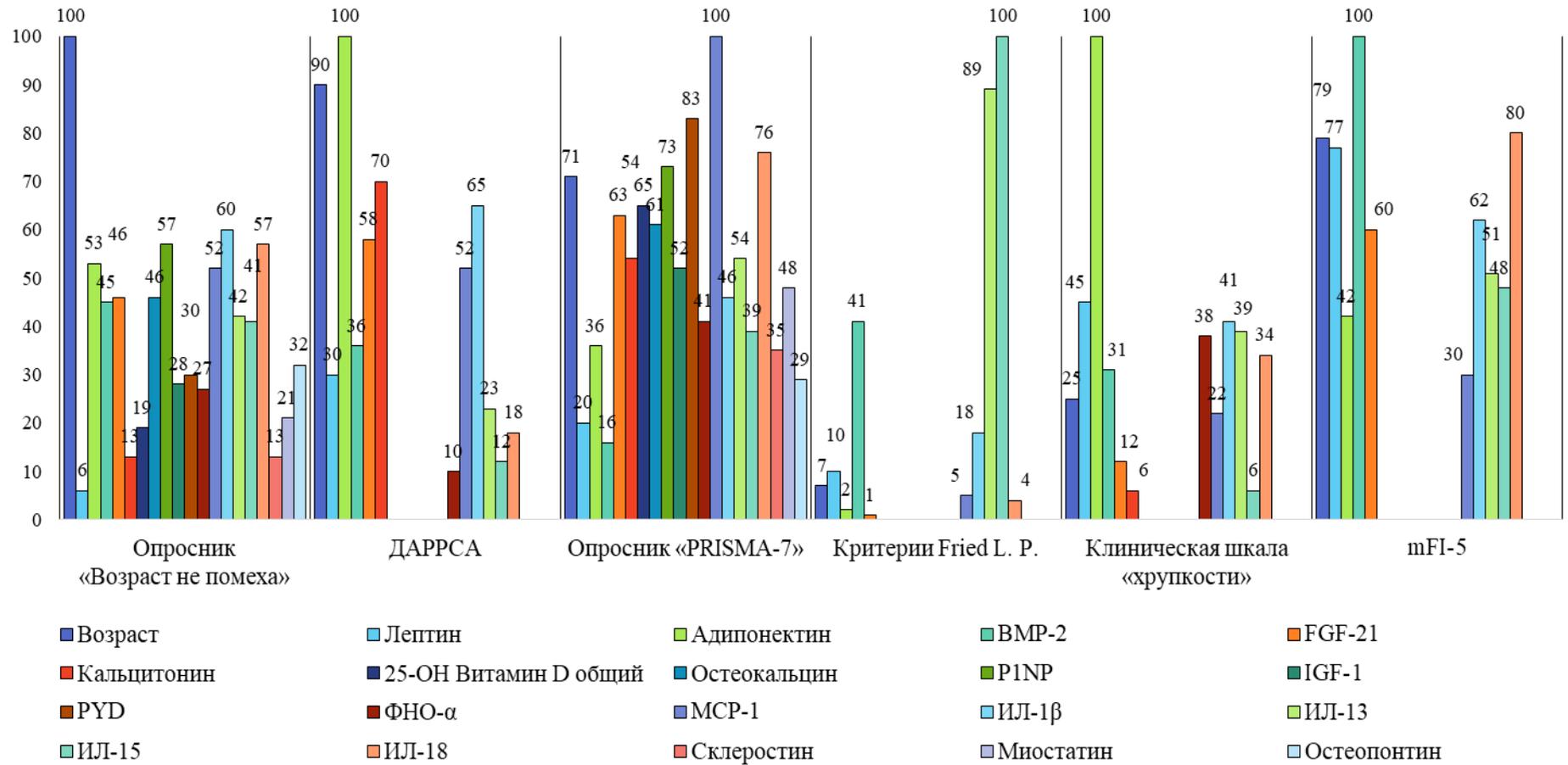


Рисунок 14 – Ассоциации всех изучаемых биомаркеров (ранги значимости) с синдромом старческой астении с учетом возраста в зависимости от различных диагностических подходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

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), МСР-1 (100), адипонектин (100), с учетом возраста пациентов с ИБС.

4.4 Ассоциации синдрома старческой астении с основными клиническими и гуморальными показателями у пациентов с ишемической болезнью сердца

Для выявления ассоциаций между изучаемыми факторами риска, биомаркерами воспаления, биомаркерами костно-мышечно-жирового ремоделирования и старческой астенией с учетом различных подходов к ее диагностике был проведен логистический регрессионный анализ. При применении опросника «Возраст не помеха» был обнаружен ряд ассоциаций ССА с возрастом ($p < 0,001$), женским полом ($p = 0,002$), СД 2 типа ($p = 0,023$), курением ($p = 0,019$) и высокой концентрацией МСР-1 ($p = 0,041$) в сыворотке крови пациентов с ИБС (таблица 45).

Таблица 45 – Ассоциации изучаемых факторов риска и биомаркеров с синдромом старческой астении, по данным опросника «Возраст не помеха»

Фактор риска	ССА, по данным опросника «Возраст не помеха»			
	ОШ	95 % ДИ		p
Возраст	1,102	1,058	1,148	< 0,001
Женский пол	2,350	1,383	3,999	0,002
Низкий уровень ФА	1,120	0,661	1,898	0,674
АГ	0,911	0,449	1,852	0,797
ПИКС	1,430	0,860	2,377	0,168
ЧКВ	0,801	0,435	1,476	0,477
АБЦА	0,774	0,457	1,313	0,343
СД 2 типа	1,534	1,311	1,918	0,023
ОНМК	0,687	0,308	1,530	0,358
ЯБ желудка	1,952	0,439	8,680	0,380
Курение	1,373	1,164	1,850	0,019
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	0,953	0,787	1,154	0,624
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	0,447	0,094	2,123	0,311
Концентрация ИЛ-13 в сыворотке крови, пг/мл	1,009	0,978	1,040	0,588
Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови, пг/мл	0,999	0,798	1,200	0,138
Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови, пг/мл	0,998	0,986	1,009	0,659
Концентрация МСР-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,995	1,688	2,001	0,041
Концентрация адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл	0,931	0,783	1,107	0,421

При использовании ДАРРСА были выявлены ассоциации ССА с более пожилым возрастом ($p < 0,001$), АГ ($p = 0,006$) и высокой концентрацией ИЛ-18 ($p = 0,038$) в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (таблица 46).

При проведении логистического регрессионного анализа было обнаружено, что «хрупкость», выявленная с помощью опросника «PRISMA-7», ассоциировалась с наличием в анамнезе ИМ ($p = 0,034$), АБЦА ($p = 0,030$), ЯБ желудка ($p = 0,011$), мужским полом ($p = 0,042$) и высокой концентрацией ИЛ-18 ($p = 0,044$) и миостатина ($p = 0,041$) в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (таблица 47).

При применении критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P. было выявлено, что ССА ассоциирован с возрастом ($p = 0,010$), низким уровнем ФА ($p = 0,021$), АГ ($p = 0,026$), ОНМК ($p = 0,021$) и высокой концентрацией ИЛ-13 ($p = 0,039$), ИЛ-15 ($p = 0,047$) в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (таблица 48).

Логистический регрессионный анализ показал, что ССА, диагностированный с помощью клинической шкалы «хрупкости», ассоциирован с мужским полом ($p = 0,017$) и высокой концентрацией ИЛ-15 ($p = 0,032$), а также ФНО- α ($p = 0,038$) в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (таблица 49).

Со старческой астенией, выявленной с помощью модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5, ассоциировались низкий уровень ФА ($p = 0,042$), АГ ($p < 0,001$), АБЦА ($p = 0,012$), СД 2 типа ($p < 0,001$) и высокая концентрация ИЛ-13 ($p = 0,040$), а также миостатина ($p = 0,018$) в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (таблица 50).

Таблица 46 – Ассоциации изучаемых факторов риска и биомаркеров с синдромом старческой астении при использовании диагностического алгоритма из российских рекомендаций по старческой астении

Фактор риска	ССА при использовании ДАРРСА			
	ОШ	95 % ДИ		p
Возраст	1,058	1,026	1,090	< 0,001
Пол	1,020	0,650	1,602	0,931
Низкий уровень ФА	0,763	0,505	1,155	0,201
АГ	1,412	1,218	1,777	0,006
ПИКС	0,875	0,583	1,311	0,517
ЧКВ	1,067	0,647	1,763	0,798
АБЦА	0,770	0,511	1,161	0,211
СД 2 типа	0,987	0,625	1,557	0,954
ОНМК	0,677	0,340	1,351	0,268
ЯБ желудка	0,872	0,339	2,248	0,778
Курение	0,815	0,490	1,355	0,430
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	0,999	0,845	1,183	0,995
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	0,999	0,989	1,009	0,834
Концентрация ИЛ-13 в сыворотке крови, пг/мл	1,001	0,978	1,024	0,931
Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови, пг/мл	1,000	0,999	1,001	0,909
Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови, пг/мл	3,896	2,845	12,957	0,038
Концентрация МСР-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,007	0,996	1,018	0,222
Концентрация адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл	0,922	0,784	1,084	0,325

Таблица 47 – Ассоциации изучаемых факторов риска и биомаркеров с синдромом старческой астении, по данным опросника «PRISMA-7»

Фактор риска	ССА, по данным опросника «PRISMA-7»			
	ОШ	95 % ДИ		p
Возраст	0,977	0,946	1,008	0,142
Мужской пол	1,528	1,270	2,033	0,042
Низкий уровень ФА	1,123	0,417	3,022	0,818
АГ	1,519	0,824	2,798	0,180
ПИКС	1,582	1,353	1,959	0,034
ЧКВ	0,808	0,454	1,436	0,467
АБЦА	1,700	1,052	2,746	0,030
СД 2 типа	1,483	0,833	2,641	0,181
ОНМК	1,536	0,618	3,819	0,356
ЯБ желудка	1,265	1,096	1,733	0,011
Курение	1,294	0,726	2,307	0,382
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	1,155	0,955	1,398	0,136
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	1,030	0,850	1,247	0,763
Концентрация ИЛ-13 в сыворотке крови, пг/мл	0,998	0,974	1,023	0,877
Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови, пг/мл	1,201	1,001	1,802	0,162
Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови, пг/мл	1,810	1,648	2,012	0,044
Концентрация МСР-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,001	0,999	1,304	0,324
Концентрация миостатина в сыворотке крови, нг/мл	1,650	1,120	2,950	0,041
Концентрация адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл	1,066	0,908	1,252	0,433

Таблица 48 – Ассоциации изучаемых факторов риска и биомаркеров с синдромом старческой астении при применении критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P.

Фактор риска	ССА при применении критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P.			
	ОШ	95 % ДИ		p
Возраст	1,047	1,011	1,084	0,010
Пол	1,096	0,696	1,725	0,693
Низкий уровень ФА	1,354	1,147	1,855	0,021
АГ	1,510	1,282	1,922	0,026
ПИКС	1,077	0,716	1,619	0,721
ЧКВ	1,055	0,636	1,751	0,837
АБЦА	0,815	0,538	1,234	0,333
СД 2 типа	0,785	0,497	1,242	0,301
ОНМК	1,437	1,216	1,882	0,021
ЯБ желудка	1,512	0,555	4,116	0,418
Курение	2,603	1,966	3,662	0,065
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	1,008	0,937	1,084	0,825
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	0,894	0,663	1,204	0,461
Концентрация ИЛ-13 в сыворотке крови, пг/мл	2,031	1,803	2,324	0,039
Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови, пг/мл	1,801	1,205	2,102	0,047
Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови, пг/мл	1,002	0,997	1,007	0,398
Концентрация МСР-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,010	0,938	1,088	0,794
Концентрация кальцитонина в сыворотке крови, пг/мл	2,066	1,908	3,252	0,059

Таблица 49 – Ассоциации изучаемых факторов риска и биомаркеров с синдромом старческой астении, по данным клинической шкалы «хрупкости»

Фактор риска	ССА, по данным клинической шкалы «хрупкости»			
	ОШ	95 % ДИ		p
Возраст	0,971	0,938	1,006	0,108
Мужской пол	1,448	1,231	1,868	0,017
Низкий уровень ФА	1,033	0,262	4,076	0,963
АГ	1,001	0,899	1,012	0,476
ПИКС	0,725	0,424	1,239	0,239
ЧКВ	0,680	0,366	1,264	0,222
АБЦА	0,941	0,547	1,619	0,826
СД 2 типа	1,621	0,871	3,019	0,128
ОНМК	1,283	0,500	3,294	0,604
ЯБ желудка	0,608	0,217	1,706	0,344
Курение	1,187	0,638	2,208	0,587
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	0,951	0,746	1,213	0,688
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	2,686	1,204	15,304	0,452
Концентрация ИЛ-13 в сыворотке крови, пг/мл	1,003	0,966	1,143	0,865
Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови, пг/мл	2,999	1,998	3,205	0,032
Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови, пг/мл	0,993	0,680	1,106	0,309
Концентрация ФНО- α в сыворотке крови, пг/мл	1,896	1,507	2,994	0,038
Концентрация адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл	2,335	0,629	8,662	0,205

Таблица 50 – Ассоциации изучаемых факторов риска и биомаркеров с синдромом старческой астении, по данным модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5

Фактор риска	ССА, по данным индекса mFI-5			
	ОШ	95 % ДИ		p
Возраст	1,002	0,773	1,033	0,880
Пол	1,470	0,872	2,477	0,148
Низкий уровень ФА	1,634	1,400	2,005	0,042
АГ	1,518	1,007	2,047	< 0,001
ПИКС	0,878	0,499	1,214	0,269
ЧКВ	1,000	0,575	1,738	1,000
АБЦА	1,562	1,360	2,880	0,012
СД 2 типа	1,705	1,125	2,097	< 0,001
ОНМК	0,471	0,190	1,165	0,104
ЯБ желудка	0,960	0,334	2,759	0,939
Курение	3,095	1,527	6,278	0,086
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	0,986	0,830	1,171	0,872
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	0,467	0,124	1,765	0,262
Концентрация ИЛ-13 в сыворотке крови, пг/мл	1,977	1,553	2,102	0,040
Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови, пг/мл	1,000	0,799	1,201	0,801
Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови, пг/мл	0,995	0,685	1,305	0,336
Концентрация МСР-1 в сыворотке крови, пг/мл	0,999	0,597	1,406	0,331
Концентрация миостатина в сыворотке крови, нг/мл	1,897	1,120	2,381	0,018

Таким образом, в результате проведения логистического регрессионного анализа были не только подтверждены ранее выявленные ассоциации ССА с такими факторами риска, как более пожилой возраст, мужской пол, курение, низкий уровень ФА, наличие в анамнезе АГ, ИМ, ОНМК, СД 2 типа, АБЦА, ЯБ желудка, но и не менее значимые ассоциации «хрупкости» с высоким уровнем таких биомаркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования, как ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО- α , МСР-1, миостатин, кальцитонин, в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА РОЛИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

5.1 Характеристика интраоперационного этапа коронарного шунтирования в группах сравнения

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 и многососудистым поражением коронарного русла.

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 кардиopleгия. При достижении стабильных гемодинамических показателей проводилась экстубация пациентов в отделении анестезиологии и реанимации ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово.

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 (таблицы 51, 52).

Таблица 51 – Характеристика интраоперационного этапа коронарного шунтирования в группах сравнения в зависимости от различных диагностических подходов к выявлению синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Общее время операции, мин			Длительность ИК, мин			Время пережатия аорты, мин		
			Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	88	210	180–240	0,727	79	64–102	0,260	51	40–66	0,198
	ПА	225	205	168–242		76	67–95		53	41–63	
	ССА	74	200	165–245		73	60–83		47	39–56	
ДАРРСА	Без ССА	187	214	170–260	0,377	78	68–104	0,157	54	41–70	0,068
	ПА	58	197	166–248		72	61–84		45	36–58	
	ССА	142	200	168–239		76	64–90		51	41–60	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	300	200	167–240	0,088	76	65–91	0,276	52	40–62	0,609
	ССА	87	215	180–260		80	66–104		51	40–66	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	98	212	180–226	0,983	73	62–107	0,734	42	39–72	0,970
	ПА	164	205	168–245		76	65–91		51	41–62	
	ССА	125	200	170–241		77	67–96		52	40–62	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	75	200	167–240	0,926	77	64–96	0,574	54	40–62	0,504
	НПХ	39	205	165–298		78	68–115		54	40–84	
	ЛССА	172	200	170–245		75	66–90		50	40–60	
	УХ	101	208	169–236		78	65–92		51	40–66	
mFI-5	Без ССА	110	210	167–240	0,646	76	63–89	0,338	50	38–58	0,149
	ССА	277	200	170–245		77	67–97		52	41–63	

Таблица 52 – Характеристика интраоперационного этапа коронарного шунтирования в группах сравнения в зависимости от различных подходов к диагностике старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Минимальная бесперфузионная температура тела, °C			Количество шунтов, шт			Кровопотеря в первые сутки после операции, мл		
			Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	88	35,7	35,4–35,8	0,498	2	2–3	0,899	300,0	300,0–450,0	0,718
	ПА	225	35,7	35,3–35,8		2	2–3		350,0	250,0–400,0	
	ССА	74	35,7	35,4–35,8		2	2–3		300,0	250,0–462,5	
ДАРРСА	Без ССА	187	35,8	35,4–35,9	0,268	2	2–3	0,594	350,0	250,0–450,0	0,465
	ПА	58	35,6	35,3–35,7		2	2–3		350,0	250,0–500,0	
	ССА	142	35,7	35,4–35,8		2	2–3		300,0	250,0–400,0	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	300	35,6	35,4–35,7	0,409	2	2–3	0,749	300,0	250,0–400,0	0,138
	ССА	87	35,6	35,3–35,7		2	2–3		350,0	300,0–500,0	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	98	35,6	35,4–35,7	0,361	2	2–3	0,914	350,0	262,5–475,0	0,367
	ПА	164	35,7	35,5–35,8		2	2–3		350,0	250,0–450,0	
	ССА	125	35,6	35,5–35,7		2	2–3		300,0	250,0–400,0	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	75	35,7	35,6–35,8	0,454	2	2–3	0,583	350,0	275,0–475,0	0,935
	НПХ	39	35,7	35,5–35,8		2	2–3		350,0	225,0–400,0	
	ЛССА	172	35,7	35,6–35,8		2	2–3		350,0	250,0–450,0	
	УХ	101	35,8	35,7–35,9		2	2–3		300,0	250,0–425,0	
mFI-5	Без ССА	110	35,7	35,6–35,8	0,129	2	2–3	0,092	300,0	250,0–400,0	0,918
	ССА	277	35,6	35,5–35,7		2	2–3		350,0	250,0–450,0	

5.2 Осложнения и исходы в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования в зависимости от критериев диагностики «хрупкости»

Наиболее часто в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ встречалось развитие пароксизмов ФП – 12,4 % (n = 48), СН с длительной инотропной поддержкой – 7,2 % (n = 28), инфекционные осложнения были выявлены у 4,4 % пациентов (n = 17). Число развившихся ИМ и ОНМК – 4 (1,1 %) и 9 (2,3 %) случаев соответственно. Госпитальная летальность после проведения КШ составила 1,5 % (n = 6).

При проведении подробного статистического анализа различных осложнений и неблагоприятных исходов КШ в интра- и раннем послеоперационном периодах было выявлено, что среди «хрупких» пациентов значимо чаще встречаются различные инфекционные осложнения ($p = 0,035$), нарушения ритма ($p < 0,050$), ОНМК ($p = 0,031$), СН с длительной инотропной поддержкой ($p < 0,050$) и летальные исходы ($p < 0,050$). Так, использование индекса «хрупкости» mFI-5 показало, что пациенты с ССА подвержены более высокому риску развития таких инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде КШ, как госпитальная пневмония, инфекции в области хирургического вмешательства и мочевыводящих путей. При этом среди «хрупких» пациентов шансы развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде КШ были выше в 2,916 раза по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ: 1,188–5,337, $p = 0,035$, таблица 53).

Таблица 53 – Частота развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Инфекционные осложнения		p
		были, n (%)	не было, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	3 (3,4)	85 (96,6)	0,655
	ПА	9 (4,0)	216 (96,0)	
	ССА	5 (6,8)	69 (93,2)	
ДАРРСА	Без ССА	9 (4,8)	178 (95,2)	0,327
	ПА	3 (5,2)	55 (94,8)	
	ССА	5 (3,5)	137 (96,5)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	11 (3,7)	289 (96,3)	0,238
	ССА	6 (6,8)	81 (93,2)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,603
	ПА	9 (5,5)	155 (94,5)	
	ССА	8 (6,4)	117 (93,6)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	4 (5,3)	71 (94,7)	0,710
	НПХ	1 (2,6)	38 (97,4)	
	ЛССА	6 (3,5)	166 (96,5)	
	УХ	6 (5,9)	95 (94,1)	
mFI-5	Без ССА	1 (0,9)	109 (99,1)	0,035
	ССА	16 (5,8)	261 (94,2)	

Применение опросников «Возраст не помеха» и «PRISMA-7», а также клинической шкалы «хрупкости» позволило обнаружить, что среди «прехрупких» и «хрупких» пациентов значимо чаще в раннем послеоперационном периоде КШ развивались пароксизмы ФП ($p = 0,011$, $p = 0,025$, $p = 0,043$, таблица 54). У пациентов со старческой астенией, выявленной на основании скринингового опросника «Возраст не помеха», шансы развития пароксизмов ФП в раннем послеоперационном периоде КШ были выше в 2,950 раза по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ: 1,144–7,532, $p = 0,011$, таблица 54); при

использовании опросника «PRISMA-7» – выше в 2,080 раза среди «хрупких» пациентов с ИБС (95 % ДИ: 1,094–3,972, $p = 0,025$, таблица 54).

Таблица 54 – Частота развития пароксизмов фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ФП, n (%)	Не было ФП, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	5 (5,7)	83 (94,3)	0,011
	ПА	34 (15,1)	191 (84,9)	
	ССА	9 (12,2)	65 (87,8)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{ПА}} = 0,015$	–	
ДАРРСА	Без ССА	17 (9,1)	170 (90,9)	0,886
	ПА	7 (12,1)	51 (87,9)	
	ССА	24 (16,9)	118 (83,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	31 (10,4)	269 (89,6)	0,025
	ССА	17 (19,5)	70 (80,5)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	2 (2,1)	96 (97,9)	0,347
	ПА	21 (12,8)	143 (87,2)	
	ССА	25 (20,0)	100 (80,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	4 (5,3)	71 (94,7)	0,043
	НПХ	9 (23,1)	30 (76,9)	
	ЛССА	24 (14,0)	148 (86,0)	
	УХ	11 (10,9)	90 (89,1)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{НПХ}} = 0,028$	–	
mFI-5	Без ССА	11 (10,0)	99 (90,0)	0,366
	ССА	37 (13,4)	240 (86,6)	

Согласно данным, полученным в ходе оценки частоты развития ИМ в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ с учетом различных подходов к диагностике ССА, не удалось установить статистически значимых различий в

группах сравнения ($p = 0,476$, $p = 0,142$, $p = 0,218$, $p = 0,641$, $p = 0,074$, $p = 0,581$ соответственно, таблица 55). При этом тромбоза шунтов и нативных артерий по результатам ангиографии выявлено не было.

Таблица 55 – Частота развития инфаркта миокарда в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ИМ, n (%)	Не было ИМ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	0 (0,0)	88 (100,0)	0,476
	ПА	2 (0,9)	223 (99,1)	
	ССА	2 (2,7)	72 (97,3)	
ДАРРСА	Без ССА	1 (0,5)	186 (99,5)	0,142
	ПА	2 (3,4)	56 (96,6)	
	ССА	1 (0,7)	141 (99,3)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	2 (0,7)	298 (99,3)	0,218
	ССА	2 (2,3)	85 (97,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,641
	ПА	3 (1,8)	161 (98,2)	
	ССА	1 (0,8)	124 (99,2)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	1 (1,3)	74 (98,7)	0,074
	НПХ	2 (5,1)	37 (94,9)	
	ЛССА	1 (0,6)	171 (99,4)	
	УХ	0 (0,0)	101 (100,0)	
mFI-5	Без ССА	0 (0,0)	110 (100,0)	0,581
	ССА	4 (1,4)	273 (98,6)	

Применение опросника «PRISMA-7» показало, что среди «хрупких» пациентов с ИБС шансы развития ОНМК по ишемическому типу в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ были выше в 5,443 раза по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ: 2,167–12,919, $p = 0,031$, таблица 56).

Таблица 56 – Частота развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ОНМК, n (%)	Не было ОНМК, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	2 (2,3)	86 (97,7)	0,523
	ПА	4 (1,8)	221 (98,2)	
	ССА	3 (4,1)	71 (95,9)	
ДАРРСА	Без ССА	4 (2,1)	183 (97,9)	0,187
	ПА	3 (5,2)	55 (94,8)	
	ССА	2 (1,4)	140 (98,6)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	4 (1,3)	296 (98,7)	0,031
	ССА	5 (5,7)	82 (94,3)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,289
	ПА	7 (4,3)	157 (95,7)	
	ССА	2 (1,6)	123 (98,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	2 (2,7)	73 (97,3)	0,765
	НПХ	0 (0,0)	39 (100,0)	
	ЛССА	4 (2,3)	168 (97,7)	
	УХ	3 (3,0)	98 (97,0)	
mFI-5	Без ССА	3 (2,7)	107 (97,3)	0,718
	ССА	6 (2,2)	271 (97,8)	

Исходя из данных, полученных в ходе исследования, было выявлено, что среди «хрупких» пациентов с различной степенью выраженности старческой астении на основании опросника «Возраст не помеха» шансы развития СН с длительной инотропной поддержкой в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ были выше в 2,514 раза по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ: 1,852–7,421, $p = 0,010$, таблица 57).

Таблица 57 – Частота развития сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	СН, n (%)	Не было СН, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	1 (1,1)	87 (98,9)	0,010
	ПА	17 (7,6)	208 (92,4)	
	ССА	10 (13,5)	64 (86,5)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,005$	–	
ДАРРСА	Без ССА	9 (4,8)	178 (95,2)	0,112
	ПА	8 (13,8)	50 (86,2)	
	ССА	11 (7,7)	131 (92,3)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	19 (6,3)	281 (93,7)	0,259
	ССА	9 (10,3)	78 (89,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,160
	ПА	19 (11,6)	145 (88,4)	
	ССА	9 (7,2)	116 (92,8)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	5 (6,7)	70 (93,3)	0,007
	НПХ	8 (20,5)	31 (79,5)	
	ЛССА	11 (6,4)	161 (93,6)	
	УХ	4 (4,0)	97 (96,0)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{НПХ}} = 0,027$	–	
mFI-5	Без ССА	4 (3,6)	106 (96,4)	0,085
	ССА	24 (8,7)	253 (91,3)	

Близкие различия были отмечены и при оценке ССА по клинической шкале «хрупкости» – в 2,395 раза (95 % ДИ: 1,592–3,286, $p = 0,007$, таблица 57).

По частоте развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) среди пациентов сравниваемых групп, полученных с учетом шести подходов к

диагностике ССА, не установлены статистически значимые различия ($p = 0,593$, $p = 0,665$, $p = 0,131$, $p = 0,254$, $p = 0,072$, $p = 0,561$ соответственно, таблица 58).

Таблица 58 – Частота развития синдрома полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	СПОН, n (%)	Не развился СПОН, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	0 (0,0)	88 (100,0)	0,593
	ПА	2 (0,9)	223 (99,1)	
	ССА	1 (1,4)	73 (98,6)	
ДАРРСА	Без ССА	1 (0,5)	186 (99,5)	0,665
	ПА	1 (1,7)	57 (98,3)	
	ССА	1 (0,7)	141 (99,3)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	1 (0,3)	299 (99,7)	0,131
	ССА	2 (2,3)	85 (97,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,254
	ПА	3 (1,8)	161 (98,2)	
	ССА	0 (0,0)	125 (100,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	1 (1,3)	74 (98,7)	0,072
	НПХ	2 (5,1)	37 (94,9)	
	ЛССА	0 (0,0)	172 (100,0)	
	УХ	0 (0,0)	101 (100,0)	
mFI-5	Без ССА	0 (0,0)	110 (100,0)	0,561
	ССА	3 (1,1)	274 (98,9)	

На госпитальном этапе КШ было также обнаружено, что среди пациентов с ССА, выявленных с помощью опросника «Возраст не помеха», шансы наступления летального исхода были выше в 2,597 раза по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ: 1,177–5,950, $p = 0,040$, таблица 59). При этом в группе пациентов ССА, полученной при использовании опросника «PRISMA-7»,

шансы наступления летального исхода в период госпитализации были выше в 5,597 раза (95 % ДИ: 1,567–14,190, $p = 0,010$, таблица 59).

Таблица 59 – Частота развития летальных исходов на госпитальном этапе коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	Летальный исход в период госпитализации		p
		был, n (%)	не было, n (%)	
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	1 (1,2)	87 (98,8)	0,040
	ПА	0 (0,0)	225 (100,0)	
	ССА	5 (6,7)	69 (93,3)	
	p	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,045$		
ДАРРСА	Без ССА	1 (0,5)	186 (99,5)	0,068
	ПА	0 (0,0)	58 (100,0)	
	ССА	5 (3,5)	137 (96,5)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	2 (0,7)	298 (99,3)	0,010
	ССА	4 (4,6)	83 (95,4)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	0 (0,0)	98 (100,0)	0,451
	ПА	4 (2,4)	160 (97,6)	
	ССА	2 (1,6)	123 (98,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	1 (1,3)	74 (98,7)	0,835
	НПХ	0 (0,0)	39 (100,0)	
	ЛССА	3 (1,7)	169 (98,3)	
	УХ	2 (2,0)	99 (98,0)	
mFI-5	Без ССА	2 (2,0)	108 (98,0)	1,000
	ССА	4 (1,4)	273 (98,6)	

Согласно данным, представленным в таблице 60, шансы развития комбинированной конечной точки (ККТ), которая включала в себя наличие двух и более осложнений в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ, были выше в 1,863 раза среди пациентов с ССА, скринированных на основании опросника «Возраст не помеха», по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ:

1,053–3,298, $p = 0,008$). Опросник «PRISMA-7» позволил оценить риск развития ККТ у пациентов с ССА в 2,122 раза выше по сравнению с пациентами без ССА (95 % ДИ: 1,262–3,569, $p = 0,002$).

Таблица 60 – Частота развития комбинированной конечной точки в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	ККТ, n (%)	Не было ККТ, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	11 (12,5)	77 (87,5)	0,008
	ПА	57 (25,3)	168 (74,7)	
	ССА	24 (32,4)	50 (67,6)	
	p	$p_{\text{Без ССА - ПА}} = 0,027$ $p_{\text{Без ССА - ССА}} = 0,006$	–	
ДАРРСА	Без ССА	36 (19,3)	151 (80,7)	0,289
	ПА	18 (31,0)	40 (69,0)	
	ССА	38 (26,8)	104 (73,2)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	59 (19,7)	241 (80,3)	0,002
	ССА	33 (37,9)	54 (62,1)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	3 (3,1)	95 (96,9)	0,628
	ПА	50 (30,5)	114 (69,5)	
	ССА	39 (31,2)	86 (68,8)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	13 (17,3)	62 (82,7)	0,094
	НПХ	15 (38,5)	24 (61,5)	
	ЛССА	40 (23,3)	132 (76,7)	
	УХ	24 (23,8)	77 (76,2)	
mFI-5	Без ССА	18 (16,4)	92 (83,6)	0,067
	ССА	74 (26,7)	203 (73,3)	

Среди «хрупких» пациентов, скринированных с помощью опросника «Возраст не помеха», в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ значительно чаще развивались пароксизмы ФП, СН с длительной инотропной поддержкой, летальные исходы и 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. При этом индекс «хрупкости» mFI-5 позволил выявить значимые различия только по числу инфекционных осложнений в группах сравнения. Таким образом, «хрупкие» пациенты с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла подвержены более высокому риску развития осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ (рисунок 15).

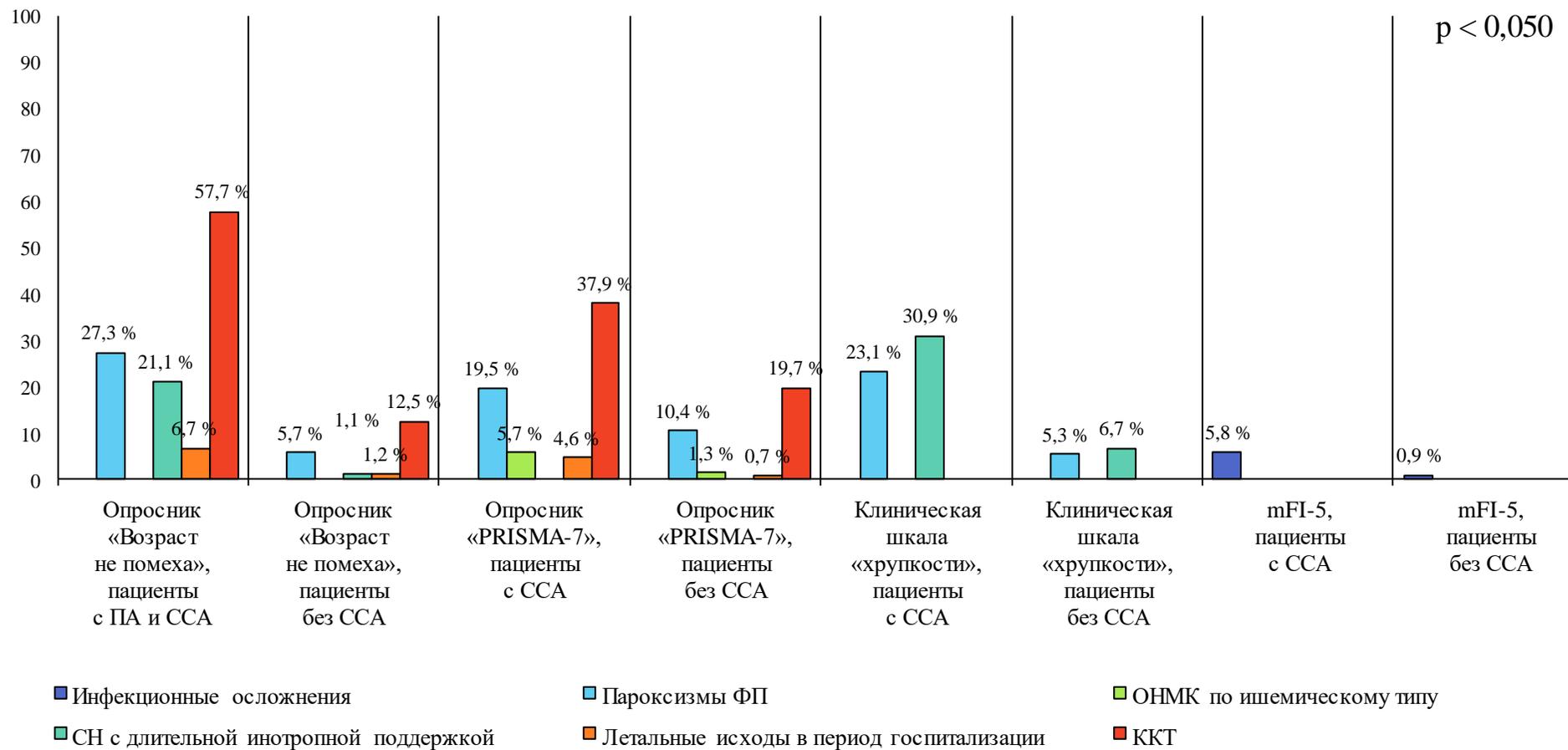


Рисунок 15 – Осложнения и исходы в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных критериев диагностики «хрупкости»

5.3 Частота развития осложнений и структура основных неблагоприятных исходов в госпитальном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании различных диагностических подходов к выявлению «хрупкости»

Следующим этапом исследования стало проведение многофакторной логистической регрессии для определения вероятности возникновения наиболее значимых осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ в зависимости от шести изучаемых подходов к диагностике ССА, различных факторов риска ССЗ, а также концентрации биологических маркеров воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ИБС.

В результате данного статистического анализа значимые различия были получены в отношении наступления летального исхода на госпитальном этапе КШ для ряда предикторов. Так, вероятность наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ возрастала при наличии в анамнезе СД 2 типа в 2,535 раза (95 % ДИ: 1,312–3,518, $p = 0,032$, таблица 61); ССА, выявленного на основании опросника «Возраст не помеха», – в 3,108 раза и опросника «PRISMA-7», – в 5,256 раза (ОШ = 3,108, 95 % ДИ: 1,901–7,127, $p = 0,045$; ОШ = 5,256, 95 % ДИ: 2,162–19,126, $p = 0,035$). Высокая концентрации С-реактивного белка в предоперационном периоде КШ в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла ассоциировалась с трехкратным увеличением риска развития летального исхода – в 2,953 раза (95 % ДИ: 1,787–3,154, $p = 0,032$); 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, $p = 0,003$); низкая концентрация кальцитонина – в 1,806 раза (95 % ДИ: 1,147–3,453, $p = 0,042$).

Таблица 61 – Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью (многофакторная логистическая регрессия)

Фактор риска	Летальный исход в период госпитализации			
	ОШ	95 % ДИ		p
Возраст	1,618	1,005	2,127	0,891
Пол	1,546	0,327	10,989	0,528
Низкий уровень ФА	2,420	1,561	3,898	0,874
АГ	0,095	0,008	1,091	0,089
ПИКС	1,230	0,960	2,487	0,221
ЧКВ	5,067	1,845	20,476	0,076
АБЦА	1,373	0,457	2,713	0,325
СД 2 типа	2,535	1,312	3,518	0,032
ОНМК	1,562	1,024	5,865	0,630
ЯБ желудка	1,452	0,539	2,780	0,168
Курение	3,573	1,590	15,759	0,125
EuroSCORE II, балл	2,655	1,332	3,118	0,062
Различные диагностические подходы к выявлению ССА				
Опросник «Возраст не помеха»	3,108	1,901	7,127	0,045
ДАРРСА	0,373	0,076	1,833	0,225
Опросник «PRISMA-7»	5,256	2,162	19,126	0,035
Критерии Fried L. P.	1,259	0,589	3,224	0,175
Клиническая шкала «хрупкости»	1,564	0,485	3,759	0,452
mFI-5	0,964	0,485	2,559	0,326
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	2,953	1,787	3,154	0,032
Концентрация ИЛ-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,031	1,016	1,046	0,471
Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови, пг/мл	1,026	0,830	1,456	0,810

Продолжение таблицы 61

Фактор риска	Летальный исход в период госпитализации			
	ОШ	95 % ДИ		p
Биологические маркеры				
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	1,547	1,094	2,223	0,312
Концентрация ИЛ-13 в сыворотке крови, пг/мл	1,209	0,878	1,540	0,568
Концентрация ИЛ-15 в сыворотке крови, пг/мл	1,979	1,298	3,496	0,025
Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови, пг/мл	1,598	0,686	2,509	0,549
Концентрация МСР-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,595	1,188	2,201	0,191
Концентрация ФНО- α в сыворотке крови, нг/мл	1,731	0,812	3,704	0,154
Концентрация адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл	0,931	0,783	1,107	0,421
Концентрация лептина в сыворотке крови, нг/мл	1,319	0,563	1,728	0,684
Концентрация кальцитонина в сыворотке крови, пг/мл	1,806	1,147	3,453	0,042
Концентрация P1NP в сыворотке крови, нг/мл	0,986	0,245	1,956	0,396
Концентрация миостатина в сыворотке крови, нг/мл	2,598	1,056	5,192	0,003
Концентрация PUD в сыворотке крови, нмоль/л	2,319	1,563	5,728	0,569
Концентрация BMP-2 в сыворотке крови, пг/мл	1,806	1,423	2,056	0,698
Концентрация FGF-21 в сыворотке крови, пг/мл	2,625	0,986	5,536	0,054

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 (2):

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \times 100,0 \%, \quad (2)$$

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

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 (таблица 62).

Таблица 62 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
ССА, по данным опросника «PRISMA-7»	6,241; 2,862–26,881	0,042	4,042; 1,562–24,781	0,031
Уровень миостатина в сыворотке крови, нг/мл	1,083; 1,029–1,139	0,002	1,076; 1,022–1,132	0,005

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 следующая кривая (рисунок 16).

Полученная ROC-кривая характеризовалась 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.

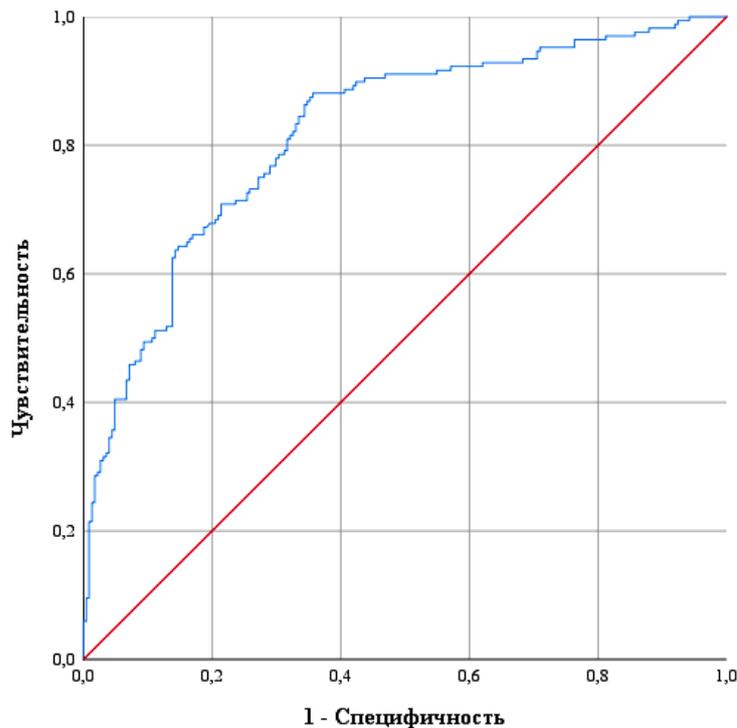


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования от значения логистической функции p

Продемонстрируем работу данной прогностической модели на следующем примере.

Допустим, у пациента К., 66 лет, поступившего в кардиологическое отделение для проведения планового первичного КШ, по опроснику «PRISMA-7» выявлено наличие ССА, а в сыворотке крови с помощью ИФА обнаружен высокий уровень миостатина – 20,11 нг/мл. Используя уравнение (2), получим:

$$z = -12 + 2,73 \times 1 + 0,49 \times 20,11 = 0,5839,$$

$$p = 1/(1 + 2,718282^{-0,5839}) \times 100,0 \% = 64,2 \%.$$

Следовательно, у пациента К., 66 лет, высокая вероятность развития летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ.

Таким образом, вероятность наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ возростала при наличии у пациента в анамнезе СД 2 типа, ССА, выявленного на основании опросников «Возраст не

помеха» и «PRISMA-7», а также высокой концентрации С-реактивного белка, ИЛ-15, миостатина и низкой концентрации кальцитонина в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. При этом наиболее 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.

5.4 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 подисследование было включено 49 человек с ИБС и ССА, верифицированным с помощью ДАРРСА [7], 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 [25]. Рандомизация пациентов осуществлялась с помощью метода конвертов. Всем пациентам на 5–6-е сутки после проведения оперативного вмешательства был выполнен КПНТ для определения пикового потребления кислорода (VO_2 peak) и толерантности к физической нагрузке (ТФН). Критерии исключения из исследования: сохранение клиники стенокардии в раннем послеоперационном периоде; недостаточность кровообращения IIБ и III ст.; выраженная дыхательная недостаточность; аневризма сердца и сосудов; стойкое повышенное артериальное давление (систолическое артериальное давление выше 180 мм рт. ст. и/или диастолическое

более 120 мм рт. ст.); гипертермия; острый тромбоз; нарушения ритма и проводимости сердца: частая желудочковая экстрасистолия, стойкая синусовая тахикардия (более 120 ударов в мин), постоянная форма ФП, атриовентрикулярная блокада II и III ст., блокада левой ножки пучка Гиса; тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие участию в программе тренировок и проведению нагрузочного теста; тромбоэмболия легочной артерии давностью менее 3 месяцев; резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) менее 3 месяцев с остаточным неврологическим дефицитом; хроническая ишемия нижних конечностей выше ПА ст.; реконструктивные операции на периферических артериях в анамнезе.

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 $VO_2 \text{ peak}$ [29]. 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-анамнестическим характеристикам группы сравнения не имели значимых различий (таблица 63).

Таблица 63 – Исходная клинико-anamнестическая характеристика пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Показатель	Группа ранней реабилитации, n = 22	Группа контроля, n = 27	p
Средний возраст, лет, Me [Q ₁ –Q ₃]	69 [65–70]	67 [62–70]	0,813
Мужчины, n (%)	12 (54)	16 (59)	0,791
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ –Q ₃]	27,7 [26,2–29,7]	27,3 [25,7–30,5]	0,866
АГ, n (%)	21 (95)	24 (88,9)	0,257
Стенокардия I–II ФК, n (%)	16 (72,7)	18 (66,7)	0,123
Стенокардия III ФК, n (%)	6 (27,2)	9 (33,3)	0,920
ХСН I–II, n (%)	22 (100)	22 (81,4)	0,326
ХСН III, n (%)	0 (0,0)	5 (18,5)	0,829
ПИКС, n (%)	6 (27,2)	10 (37)	0,835
ОНМК в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	3 (11)	0,624
СД 2 типа, n (%)	10 (45)	11 (40,7)	0,925
ЗАНК, n (%)	0 (0,0)	5 (18,5)	0,312
ФВ ЛЖ, %, Me [Q ₁ –Q ₃]	64 [62–69]	64 [62–66]	0,696

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 (таблица 64).

Таблица 64 – Результаты кардиопульмонального нагрузочного теста, выполненного на 5–6-е сутки после проведения коронарного шунтирования, в группах сравнения, Ме [Q₁–Q₃]

Показатель	Группа ранней реабилитации, n = 22	Группа контроля, n = 27	p
VO ₂ реак, мл/кг/мин	8,2 [6,6–11,2]	8,8 [7,4–14,1]	0,762
АП, мл/кг/мин	8,1 [6,8–10,1]	8,45 [8,1–10,9]	0,665
O ₂ пульс, мл/уд	6,2 [4,9–7,6]	7,2 [5,4–9,1]	0,354
O ₂ пульс АП, мл/уд	6,3 [4,9–8,2]	6,8 [4,7–8,4]	0,483
Пиковая ЧСС, уд/мин	105,0 [90–111]	112,0 [95–117]	0,376
ТФН, Вт	50,0 [25–75]	50,0 [25–50]	0,787

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 65). Таким образом, шансы развития различных осложнений на госпитальном этапе КШ среди «хрупких» пациентов снижаются в 4 раза при проведении ранней физической реабилитации (ОШ = 0,242, 95 % ДИ: 0,062–0,896).

Таблица 65 – 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
ИМ	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 66), 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 66 – Результаты кардиопульмонального нагрузочного теста, выполненного на 21–23-и сутки после проведения коронарного шунтирования, в группах сравнения, Ме [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.

ГЛАВА 6 РОЛЬ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ОЦЕНКЕ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

6.1 Оценка влияния старческой астении на частоту развития сердечно-сосудистых событий после проведения прямой реваскуляризации миокарда, по данным однолетнего наблюдения

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. При невозможности прямого контакта с пациентом оценка годового этапа происходила посредством телефонного звонка. 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 (таблица 67).

Таблица 67 – Конечные точки, зафиксированные в течение года после планового коронарного шунтирования у пациентов изучаемой выборки, n (%)

Конечные точки	Пациенты с ИБС, n = 370
Декомпенсация ХСН	30 (8,1)
Декомпенсация АГ	50 (13,5)
Пароксизмы ФП	15 (4,1)
ЧКВ	10 (2,7)
Клиника стенокардии	40 (10,8)
ИМ	10 (2,7)
Повторные госпитализации	39 (10,5)
Смерть в течение года после проведения КШ	12 (3,3)

При оценке частоты развития декомпенсации ХСН и АГ, пароксизмов ФП/ТП, клиники стенокардии, ИМ, 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 (таблицы 68, 69).

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, $p < 0,001$, таблица 70).

Таблица 68 – Частота развития конечных точек у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение года после проведения коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Декомпенсация ХСН			Декомпенсация АГ			Пароксизмы ФП/ТП		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	84	75 (89,3)	9 (10,7)	0,903	74 (88,0)	10 (12,0)	0,354	81 (96,4)	3 (3,6)	0,655
	ПА	216	206 (95,4)	10 (4,6)		187 (86,6)	29 (13,4)		208 (96,3)	8 (3,7)	
	ССА	70	59 (84,3)	11 (15,7)		59 (84,3)	11 (15,7)		66 (94,3)	4 (5,7)	
ДАРРСА	Без ССА	184	168 (91,3)	16 (8,7)	0,395	164 (89,1)	20 (10,9)	0,945	178 (96,7)	6 (3,3)	0,345
	ПА	52	49 (94,2)	3 (5,8)		44 (84,6)	8 (15,4)		50 (96,2)	2 (3,8)	
	ССА	134	123 (91,8)	11 (8,2)		112 (83,6)	22 (16,4)		127 (94,8)	7 (5,2)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	293	272 (92,8)	21 (7,2)	1,000	257 (87,7)	36 (12,3)	0,112	286 (97,6)	7 (2,4)	0,392
	ССА	77	68 (88,3)	9 (11,7)		63 (81,8)	14 (18,2)		69 (89,6)	8 (10,4)	

Продолжение таблицы 68

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Декомпенсация ХСН			Декомпенсация АГ			Пароксизмы ФП/ТП		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	97	91 (93,8)	6 (6,2)	0,893	91 (93,8)	6 (6,2)	0,546	94 (96,9)	3 (3,1)	0,284
	ПА	155	144 (92,9)	11 (7,1)		134 (86,5)	21 (13,5)		148 (95,5)	7 (4,5)	
	ССА	118	105 (89,0)	13 (11,0)		95 (80,5)	23 (19,5)		113 (95,8)	5 (4,2)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	72	70 (97,2)	2 (2,8)	0,240	64 (88,9)	8 (11,1)	0,254	69 (95,8)	3 (4,2)	0,722
	НПХ	38	32 (84,2)	6 (15,8)		33 (86,8)	5 (13,2)		36 (94,7)	2 (5,3)	
	ЛССА	164	150 (91,5)	14 (8,5)		145 (88,4)	19 (11,6)		158 (96,3)	6 (3,7)	
	УХ	96	88 (91,7)	8 (8,3)		78 (81,3)	18 (18,7)		92 (95,8)	4 (4,2)	
mFI-5	Без ССА	102	93 (91,2)	9 (8,8)	0,682	90 (88,2)	12 (11,8)	0,387	96 (94,1)	6 (5,9)	0,689
	ССА	268	247 (92,2)	21 (7,8)		230 (85,8)	38 (14,2)		259 (96,6)	9 (3,4)	

Таблица 69 – Частота развития конечных точек у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение года после проведения коронарного шунтирования в зависимости от различных подходов к диагностике «хрупкости»

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Клиника стенокардии			Инфаркт миокарда			ЧКВ		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	84	77 (91,7)	7 (8,3)	0,515	83 (98,8)	1 (1,2)	0,264	81 (96,4)	3 (3,6)	0,315
	ПА	216	194 (89,8)	22 (10,2)		212 (98,2)	4 (1,8)		213 (98,6)	3 (1,4)	
	ССА	70	59 (84,3)	11 (15,7)		65 (92,8)	5 (7,2)		66 (94,3)	4 (5,7)	
ДАРРСА	Без ССА	184	174 (94,6)	10 (5,4)	0,232	181 (98,4)	3 (1,6)	0,399	180 (97,8)	4 (2,2)	0,248
	ПА	52	43 (82,7)	9 (17,3)		52 (100,0)	0 (0,0)		50 (96,2)	2 (3,8)	
	ССА	134	113 (84,3)	21 (15,7)		127 (94,8)	7 (5,2)		130 (97,0)	4 (3,0)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	293	264 (90,1)	29 (9,9)	0,591	287 (97,9)	6 (2,1)	0,568	286 (97,6)	7 (2,4)	0,792
	ССА	77	66 (85,7)	11 (14,3)		73 (94,8)	4 (5,2)		74 (96,1)	3 (3,9)	

Продолжение таблицы 69

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Клиника стенокардии			Инфаркт миокарда			ЧКВ		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	97	94 (97,0)	3 (3,0)	0,658	95 (98,0)	2 (2,0)	0,622	96 (99,0)	1 (1,0)	0,259
	ПА	155	138 (89,0)	17 (11,0)		151 (97,4)	4 (2,6)		150 (96,8)	5 (3,2)	
	ССА	118	98 (83,1)	20 (16,9)		114 (96,6)	4 (3,4)		114 (96,6)	4 (3,4)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	72	67 (93,0)	5 (7,0)	1,000	70 (97,2)	2 (2,8)	0,510	70 (97,2)	2 (2,8)	0,346
	НПХ	38	30 (78,9)	8 (21,1)		35 (92,1)	3 (7,9)		37 (97,4)	1 (2,6)	
	ЛССА	164	151 (92,1)	13 (7,9)		162 (98,8)	2 (1,2)		159 (96,9)	5 (3,1)	
	УХ	96	82 (85,4)	14 (14,6)		93 (96,9)	3 (3,1)		94 (97,9)	2 (2,1)	
mFI-5	Без ССА	102	96 (94,1)	6 (5,9)	0,244	99 (97,1)	3 (2,9)	1,000	99 (97,1)	3 (2,9)	1,000
	ССА	268	234 (87,3)	34 (12,7)		261 (97,4)	7 (2,6)		261 (97,4)	7 (2,6)	

Таблица 70 – Частота развития конечных точек у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение года после проведения коронарного шунтирования в зависимости от подходов к диагностике старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Госпитализация в стационар			Статус пациента		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	жив, n (%)	мертв, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	84	78 (92,9)	6 (7,1)	0,218	82 (97,6)	2 (2,4)	0,715
	ПА	216	194 (89,8)	22 (10,2)		210 (97,2)	6 (2,8)	
	ССА	70	59 (84,3)	11 (15,7)		66 (94,3)	4 (5,7)	
ДАРРСА	Без ССА	184	175 (95,1)	9 (4,9)	0,050	181 (98,4)	3 (1,6)	0,074
	ПА	52	44 (84,6)	8 (15,4)		49 (94,2)	3 (5,8)	
	ССА	134	112 (83,6)	22 (16,4)		128 (95,5)	6 (4,5)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	293	265 (90,4)	28 (9,6)	0,229	290 (98,9)	3 (1,1)	< 0,001
	ССА	77	66 (85,7)	11 (14,3)		68 (88,3)	9 (11,7)	
Критерии Fried L. P.	Без ССА	97	95 (98,0)	2 (2,0)	0,693	96 (99,0)	1 (1,0)	1,000
	ПА	155	137 (88,4)	18 (11,6)		150 (96,8)	5 (3,2)	
	ССА	118	99 (83,9)	19 (16,1)		112 (95,0)	6 (5,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	72	66 (91,7)	6 (8,3)	0,045	70 (97,2)	2 (2,8)	0,835
	НПХ	38	31 (81,6)	7 (18,4)		37 (97,4)	1 (2,6)	
	ЛССА	164	153 (93,3)	11 (6,7)		159 (96,9)	5 (3,1)	
	УХ	96	81 (84,4)	15 (15,6)		92 (95,8)	4 (4,2)	
mFI-5	Без ССА	102	94 (92,2)	8 (7,8)	0,297	95 (93,1)	7 (6,9)	0,060
	ССА	268	237 (88,4)	31 (11,6)		263 (98,1)	5 (1,9)	

В связи с тем, что одним из наиболее важных факторов, который мог повлиять на прогноз пациентов после кардиохирургического вмешательства, несомненно, является приверженность пациентов к рекомендованной медикаментозной терапии, одной из задач настоящего исследования стала оценка данного предиктора. Было выявлено, что большинство пациентов изучаемой выборки регулярно принимали бета-адреноблокаторы – 82,2 %, статины – 84,6 % и ацетилсалициловую кислоту – 79,7 % (таблица 71).

Таблица 71 – Приверженность к медикаментозной терапии в течение года после проведения планового коронарного шунтирования у пациентов изучаемой выборки, n (%)

Медикаментозная терапия	Пациенты с ИБС, n = 370
Бета-адреноблокаторы	304 (82,2)
Ингибиторы АПФ	239 (64,6)
БРА	72 (19,5)
Ацетилсалициловая кислота	295 (79,7)
Статины	313 (84,6)
Калийсберегающие диуретики	165 (44,6)
Другие диуретики	66 (17,8)
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридинового ряда)	22 (5,9)
Клопидогрел	24 (6,5)
Новые оральные антикоагулянты	12 (3,2)

Затем был проведен анализ приверженности к медикаментозной терапии пациентов с ИБС в зависимости от различных подходов к диагностике старческой астении в предоперационном периоде КШ. В результате выявлено при использовании клинической шкалы «хрупкости» и индекса «хрупкости» mFI-5, что «хрупкие» пациенты с ИБС имели даже более высокую приверженность к приему статинов в течение первого года после проведения кардиохирургического вмешательства, в отличие от пациентов без ССА ($p = 0,036$, $p = 0,046$ соответственно, таблица 72).

Таблица 72 – Приверженность к медикаментозной терапии в течение года после проведения планового коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Бета-адреноблокаторы, n (%)	p	Ингибиторы АПФ, n (%)	p	Ацетилсалициловая кислота, n (%)	p	Статины, n (%)	p	Калийсберегающие диуретики, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	84	65 (77,4)	0,608	64 (76,2)	0,785	75 (89,3)	0,554	67 (79,8)	0,610	30 (35,7)	0,515
	ПА	216	180 (83,3)		131 (60,6)		165 (76,4)		188 (87,0)		111 (51,4)	
	ССА	70	59 (84,3)		44 (62,8)		55 (78,6)		58 (82,8)		24 (34,3)	
ДАРРСА	Без ССА	184	156 (84,8)	0,253	128 (69,6)	0,264	152 (82,6)	0,275	160 (86,9)	0,300	74 (40,2)	0,844
	ПА	52	44 (84,6)		33 (63,5)		42 (80,8)		45 (86,5)		34 (65,4)	
	ССА	134	106 (79,1)		82 (61,2)		103 (76,9)		110 (82,1)		57 (42,5)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	293	236 (80,5)	0,334	182 (62,1)	0,676	240 (81,9)	0,122	239 (81,6)	0,572	119 (40,6)	0,996
	ССА	77	68 (88,3)		57 (74)		55 (71,4)		74 (96,1)		46 (59,7)	

Продолжение таблицы 72

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Бета-адреноблокаторы, n (%)	p	Ингибиторы АПФ, n (%)	p	Ацетилсалициловая кислота, n (%)	p	Статины, n (%)	p	Калийсберегающие диуретики, n (%)	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	97	72 (74,2)	0,833	56 (57,7)	0,939	76 (78,4)	0,116	66 (68,1)	0,117	51 (52,6)	0,973
	ПА	155	125 (80,6)		99 (63,9)		117 (75,5)		127 (81,9)		69 (44,5)	
	ССА	118	100 (84,7)		78 (66,1)		100 (84,7)		105 (89,0)		52 (44,1)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	72	57 (79,2)	0,738	46 (63,9)	0,723	68 (94,4)	0,268	52 (72,2)	0,036	33 (45,8)	0,855
	НПХ	38	29 (76,3)		24 (63,2)		32 (84,2)		29 (76,3)		12 (31,6)	
	ЛССА	164	139 (84,7)		104 (63,4)		118 (72,0)		144 (87,8)		84 (51,2)	
	УХ	96	79 (82,3)		65 (67,7)		77 (80,2)		88 (91,7)		36 (37,5)	
mFI-5	Без ССА	102	72 (70,6)	0,087	62 (60,8)	0,645	89 (87,3)	0,918	74 (72,5)	0,046	62 (60,8)	0,293
	ССА	268	232 (86,6)		177 (66,1)		206 (76,9)		239 (89,2)		103 (38,4)	

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, $p = 0,047$, таблица 73) 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, $p = 0,013$, таблица 74), «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.

Таблица 73 – Факторы, ассоциированные с частыми госпитализациями пациентов в стационар в течение года после проведения планового коронарного шунтирования (многофакторная логистическая регрессия)

Фактор риска	Госпитализации пациентов в стационар в течение года после проведения КШ			
	ОШ	95 % ДИ		p
АГ	2,004	1,526	4,556	0,047
ПИКС	2,523	1,223	3,422	0,045
Различные диагностические подходы к выявлению ССА				
Опросник «Возраст не помеха»	0,887	0,198	3,975	0,876
ДАРРСА	1,420	0,915	2,032	0,821
Опросник «PRISMA-7»	4,716	2,152	9,342	0,075
Критерии Fried L. P.	0,340	0,018	1,489	0,181
Клиническая шкала «хрупкости»	1,120	0,580	1,965	0,713
mFI-5	1,203	0,047	1,929	0,780

Таблица 74 – Факторы, ассоциированные со смертельными исходами в течение года после проведения планового коронарного шунтирования (многофакторная логистическая регрессия)

Фактор риска	Смертельные исходы в течение года после проведения КШ			
	ОШ	95 % ДИ		p
ОНМК	3,100	1,623	4,122	0,013
СД 2 типа	1,816	1,075	3,068	0,283
EuroSCORE II, балл	2,789	1,822	3,300	0,058
Различные диагностические подходы к выявлению ССА				
Опросник «Возраст не помеха»	1,855	0,598	2,453	0,522
ДАРРСА	3,771	1,815	17,444	0,089
Опросник «PRISMA-7»	6,916	2,252	15,252	0,001
Критерии Fried L. P.	1,521	1,028	9,535	0,660
Клиническая шкала «хрупкости»	3,241	1,532	16,767	0,202
mFI-5	2,203	1,057	3,729	0,023
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	1,909	1,107	2,533	0,032
Концентрация миостатина в сыворотке крови, нг/мл	2,898	1,156	3,492	0,001

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 (3):

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \times 100,0 \%, \quad (3)$$

$$z = -6,324 + 1,902 \times X_{\text{«PRISMA-7»}} + 0,125 \times X_{\text{Миостатин}},$$

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» (таблица 75).

Таблица 75 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития смертельного исхода в течение года после проведения планового коронарного шунтирования

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
ССА, по данным опросника «PRISMA-7»	6,916; 2,252–21,242	0,001	6,701; 1,664–26,977	0,007
Уровень миостатина в сыворотке крови, нг/мл	1,134; 1,084–1,186	< 0,001	1,133; 1,082–1,186	< 0,001

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 следующая кривая (рисунок 17).

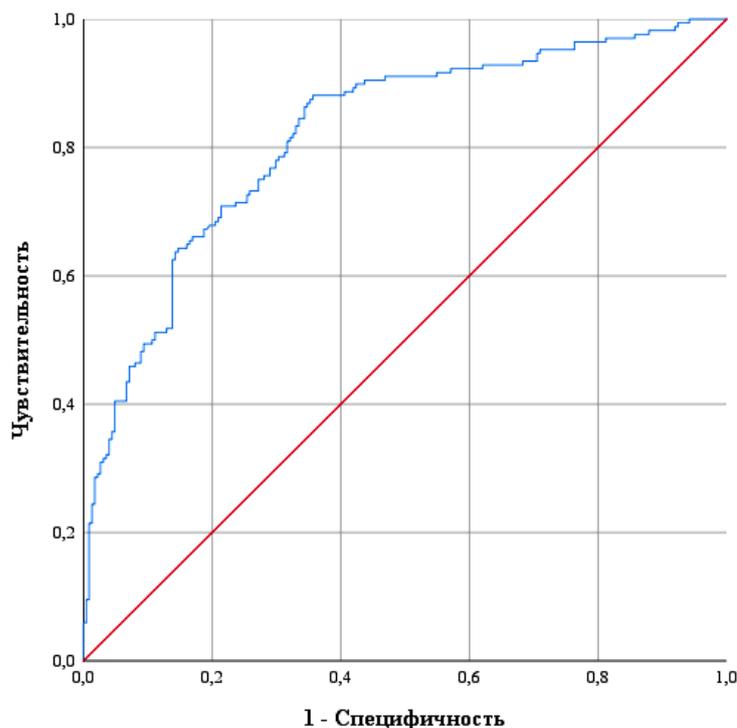


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления смертельного исхода в течение года после проведения первичного планового коронарного шунтирования от значения логистической функции p

Площадь под ROC-кривой составила $0,937 \pm 0,045$ с 95 % ДИ: 0,848–0,989. Полученная 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.

Продемонстрируем работу данной прогностической модели на следующем примере.

Допустим, что у пациента П., 70 лет, поступившего в кардиологическое отделение для проведения планового первичного КШ, по опроснику «PRISMA-7» выявлено наличие ССА, а в сыворотке крови с помощью ИФА обнаружен высокий уровень миостатина – 20,11 нг/мл. Используя уравнение (3), получим:

$$z = -6,324 + 1,902 \times X_{\text{«PRISMA-7»}} + 0,125 \times X_{\text{Миостатин}},$$

$$p = 1/(1 + 2,718282^{-1,9082}) \times 100,0 \% = 87,1 \%.$$

Таким образом, у пациента П., 70 лет, крайне высока вероятность наступления смертельного исхода в течение года после проведения КШ.

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, $p = 0,050$, таблица 73) 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, $p = 0,013$, таблица 74), 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.

6.2 Роль «хрупкости» в развитии конечных точек после проведения прямой реваскуляризации миокарда, по данным трехлетнего периода наблюдения

Затем был проведен анализ трехлетнего периода наблюдения после планового КШ в зависимости от наличия у пациентов «хрупкости». Оценка трехлетнего этапа наблюдения осуществлялась с помощью повторных осмотров и анкетирования пациентов, а также в результате анализа медицинской документации. При невозможности прямого контакта с пациентом оценка трехлетнего этапа осуществлялась посредством телефонного контакта. Проводился подробный сбор информации у пациентов о наличии осложнений в послеоперационном периоде КШ, причин повторных госпитализаций и оценки приверженности к медикаментозной терапии после КШ. В случае смертельного исхода информацию получали от родственников и данных поликлинических медицинских карт, запрошенных из медицинских организаций.

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 %, таблица 76).

Таблица 76 – События в течение трехлетнего периода наблюдения после проведения планового коронарного шунтирования у пациентов изучаемой выборки, n (%)

Конечные точки	Пациенты с ИБС, n = 326
Декомпенсация ХСН	69 (21,2)
Декомпенсация АГ	111 (34,1)
Пароксизмы ФП	59 (18,1)
ЧКВ	28 (8,6)
Клиника стенокардии	69 (21,2)
ИМ	16 (4,9)
Повторные госпитализации	77 (23,6)
Смерть в течение трех лет после проведения КШ	47 (12,2)

При оценке частоты развития декомпенсации ХСН и АГ, пароксизмов ФП/ТП, клиники стенокардии, ИМ, 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 (таблицы 77, 78, 79).

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, $p = 0,006$, таблица 79).

Таблица 77 – Частота развития декомпенсации хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии, нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение трех лет после проведения коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Декомпенсация ХСН			Декомпенсация АГ			Пароксизмы ФП/ТП		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	74	56 (75,7)	18 (24,3)	0,703	55 (74,3)	19 (25,7)	0,740	66 (89,2)	8 (10,8)	0,459
	ПА	197	162 (82,2)	35 (17,8)		135 (68,5)	62 (31,5)		158 (80,2)	39 (19,8)	
	ССА	55	39 (71,0)	16 (29,0)		25 (45,5)	30 (54,5)		43 (78,2)	12 (21,8)	
ДАРРСА	Без ССА	169	141 (83,4)	28 (16,6)	0,495	134 (79,3)	35 (20,7)	0,460	159 (94,1)	10 (5,9)	0,062
	ПА	50	44 (88,0)	6 (12,0)		38 (76,0)	12 (24,0)		45 (90,0)	5 (10,0)	
	ССА	107	72 (67,3)	35 (32,7)		43 (40,2)	64 (59,8)		63 (58,8)	44 (41,2)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	254	206 (81,2)	48 (18,8)	1,000	176 (69,3)	78 (30,7)	0,668	215 (85,6)	39 (14,4)	0,555
	ССА	72	51 (70,8)	21 (29,2)		39 (54,2)	33 (45,8)		52 (72,2)	20 (27,8)	

Продолжение таблицы 77

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Декомпенсация ХСН			Декомпенсация АГ			Пароксизмы ФП/ТП		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	93	83 (89,2)	10 (10,8)	0,593	87 (93,5)	6 (6,5)	0,380	89 (95,7)	4 (4,3)	0,795
	ПА	136	102 (75,0)	34 (25,0)		72 (52,9)	64 (47,1)		114 (83,8)	22 (16,2)	
	ССА	97	72 (74,2)	25 (25,8)		56 (57,7)	41 (42,3)		64 (66,0)	33 (34,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	70	57 (81,4)	13 (18,6)	0,790	55 (88,9)	15 (11,1)	0,775	57 (81,4)	13 (18,6)	0,272
	НПХ	34	17 (50,0)	17 (50,0)		24 (70,6)	10 (29,4)		28 (82,4)	6 (17,6)	
	ЛССА	136	114 (84,0)	22 (16,0)		88 (64,7)	48 (35,3)		106 (77,9)	30 (22,1)	
	УХ	86	69 (80,2)	17 (19,8)		48 (55,8)	38 (44,2)		76 (88,4)	10 (11,6)	
mFI-5	Без ССА	93	70 (75,3)	23 (24,7)	1,000	70 (75,3)	23 (24,7)	1,000	78 (83,9)	15 (16,1)	1,000
	ССА	233	187 (80,3)	46 (19,7)		145 (62,2)	88 (37,8)		189 (81,1)	44 (18,9)	

Таблица 78 – Частота развития клиники стенокардии, инфаркта миокарда и проведения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение трех лет после коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Клиника стенокардии			Инфаркт миокарда			ЧКВ		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	74	59 (79,7)	15 (20,3)	0,169	72 (97,3)	2 (2,7)	0,244	67 (90,5)	7 (9,5)	0,145
	ПА	197	155 (78,7)	42 (21,3)		189 (95,9)	8 (4,1)		184 (93,4)	13 (6,6)	
	ССА	55	43 (78,2)	12 (21,8)		49 (89,1)	6 (10,9)		47 (85,5)	8 (14,5)	
ДАРРСА	Без ССА	169	148 (87,6)	21 (12,4)	0,412	164 (97,1)	5 (2,9)	0,369	158 (93,5)	11 (6,5)	0,659
	ПА	50	33 (66,0)	17 (34,0)		48 (96,0)	2 (4,0)		45 (90,0)	5 (10,0)	
	ССА	107	76 (71,0)	31 (29,0)		98 (91,6)	9 (8,4)		95 (88,8)	12 (11,2)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	254	209 (82,3)	45 (17,7)	0,147	242 (95,3)	12 (4,7)	1,000	232 (91,3)	22 (8,7)	0,257
	ССА	72	48 (66,7)	24 (33,3)		68 (94,5)	4 (5,5)		66 (91,7)	6 (8,3)	

Продолжение таблицы 78

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Клиника стенокардии			Инфаркт миокарда			ЧКВ		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p	нет, n (%)	да, n (%)	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	93	86 (92,5)	7 (7,5)	0,767	91 (97,8)	2 (2,2)	0,122	89 (95,7)	4 (4,3)	0,854
	ПА	136	107 (78,7)	29 (21,3)		128 (94,1)	8 (5,9)		121 (89,0)	15 (11,0)	
	ССА	97	64 (66,0)	33 (34,0)		91 (93,8)	6 (6,2)		88 (90,7)	9 (9,3)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	70	59 (84,3)	11 (15,7)	0,804	68 (97,2)	2 (2,8)	0,310	67 (95,7)	3 (4,3)	0,682
	НПХ	34	30 (88,2)	4 (11,8)		34 (100,0)	0 (0,0)		32 (94,1)	2 (5,9)	
	ЛССА	136	101 (74,3)	35 (25,7)		126 (92,6)	10 (7,4)		122 (89,7)	14 (10,3)	
	УХ	86	67 (77,9)	19 (22,1)		82 (95,4)	4 (4,6)		77 (89,5)	9 (10,5)	
mFI-5	Без ССА	93	71 (76,3)	22 (23,7)	0,386	89 (95,7)	4 (4,3)	1,000	84 (90,3)	9 (9,7)	0,223
	ССА	233	186 (79,8)	47 (20,2)		221 (94,8)	12 (5,2)		214 (91,8)	19 (8,2)	

Таблица 79 – Частота развития смертельных исходов и госпитализаций в стационар у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение трех лет после проведения коронарного шунтирования в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Госпитализация в стационар			Статус пациента		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	жив, n (%)	мертв, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	74	55 (74,3)	19 (25,7)	0,332	67 (90,5)	7 (9,5)	0,044
	ПА	197	149 (75,6)	48 (24,4)		172 (87,3)	25 (12,7)	
	ССА	55	45 (81,8)	10 (18,2)		40 (72,7)	15 (27,3)	
ДАРРСА	Без ССА	169	136 (80,5)	33 (19,5)	0,608	161 (95,3)	8 (4,7)	0,006
	ПА	50	40 (80,0)	10 (20,0)		40 (80,0)	10 (20,0)	
	ССА	107	73 (68,2)	34 (31,8)		78 (72,9)	29 (27,1)	
	p	–	–	–	–	–	$p_{\text{Без ССА} - \text{ССА}} = 0,007$ $p_{\text{Без ССА} - \text{ПА}} = 0,014$	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	254	199 (78,3)	55 (21,7)	0,157	224 (88,2)	30 (11,8)	0,019
	ССА	72	50 (69,5)	22 (30,5)		55 (76,4)	17 (23,6)	

Продолжение таблицы 79

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Госпитализация в стационар			Статус пациента		
			нет, n (%)	да, n (%)	p	жив, n (%)	мертв, n (%)	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	93	89 (95,7)	4 (4,3)	0,992	92 (98,9)	1 (1,1)	0,542
	ПА	136	96 (70,6)	40 (29,4)		112 (82,4)	24 (17,6)	
	ССА	97	64 (66,0)	33 (34,0)		75 (77,3)	22 (22,7)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	70	55 (78,6)	15 (21,4)	0,994	61 (87,2)	9 (12,8)	0,593
	НПХ	34	26 (76,5)	8 (23,5)		28 (82,4)	6 (17,6)	
	ЛССА	136	101 (74,3)	35 (25,7)		119 (87,5)	17 (12,5)	
	УХ	86	67 (77,9)	19 (22,1)		71 (82,6)	15 (17,4)	
mFI-5	Без ССА	93	73 (78,5)	20 (21,5)	0,584	81 (87,1)	12 (12,9)	0,639
	ССА	233	176 (75,5)	57 (24,5)		198 (84,9)	35 (15,1)	

Анализ приверженности к приему медикаментозной терапии пациентов с ИБС через три года после проведения планового КШ показал отрицательную динамику. Так, регулярно принимали бета-адреноблокаторы – 66,9 % (82,2 % – через год после КШ), статины – 74,8 % (84,6 %) и ацетилсалициловую кислоту – 67,8 % (79,7 %) пациентов (таблица 80).

Таблица 80 – Приверженность к медикаментозной терапии в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования у пациентов изучаемой выборки, n (%)

Медикаментозная терапия	Пациенты с ИБС, n = 326
Бета-адреноблокаторы	218 (66,9)
Ингибиторы АПФ	172 (52,8)
БРА	48 (14,7)
Ацетилсалициловая кислота	221 (67,8)
Статины	244 (74,8)
Калийсберегающие диуретики	97 (29,7)
Другие диуретики	43 (13,2)
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридинового ряда)	16 (4,9)
Клопидогрел	20 (6,1)
Новые оральные антикоагулянты	9 (2,8)

При этом значимых различий по приверженности к медикаментозной терапии пациентов с ИБС в течение трех лет после проведения кардиохирургического вмешательства в группах сравнения, полученных в зависимости от различных критериев диагностики «хрупкости», выявлено не было (таблица 81).

Таблица 81 – Приверженность к медикаментозной терапии в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от различных критериев диагностики синдрома старческой астении

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Бета-адреноблокаторы, n (%)	p	Ингибиторы АПФ, n (%)	p	Ацетилсалициловая кислота, n (%)	p	Статины, n (%)	p	Калийсберегающие диуретики, n (%)	p
Опросник «Возраст не помеха»	Без ССА	74	42 (56,8)	0,089	42 (56,8)	0,100	49 (66,2)	0,431	49 (66,2)	0,973	18 (24,3)	0,240
	ПА	197	145 (73,6)		102 (51,8)		133 (67,5)		163 (82,7)		63 (32,0)	
	ССА	55	31 (56,4)		28 (50,9)		39 (70,9)		32 (58,2)		16 (29,1)	
ДАРРСА	Без ССА	169	111 (65,7)	0,825	104 (61,5)	0,512	121 (71,6)	0,170	131 (77,5)	0,237	47 (27,8)	0,560
	ПА	50	36 (72,0)		23 (46,0)		25 (50,0)		28 (56,0)		19 (38,0)	
	ССА	107	71 (66,4)		51 (47,7)		77 (72,0)		85 (79,4)		30 (28,1)	
Опросник «PRISMA-7»	Без ССА	254	177 (69,7)	0,524	135 (53,2)	0,712	176 (69,3)	0,512	192 (75,6)	0,831	60 (23,6)	0,267
	ССА	72	41 (56,9)		37 (51,4)		45 (62,5)		52 (72,2)		37 (51,4)	

Продолжение таблицы 81

Критерий диагностики ССА	Категория пациентов	n	Бета-адреноблокаторы, n (%)	p	Ингибиторы АПФ, n (%)	p	Ацетилсалициловая кислота, n (%)	p	Статины, n (%)	p	Калийсберегающие диуретики, n (%)	p
Критерии Fried L. P.	Без ССА	93	62 (66,7)	0,829	44 (47,3)	0,952	62 (66,7)	0,336	68 (73,1)	0,957	50 (53,8)	0,095
	ПА	136	95 (69,9)		77 (56,6)		84 (61,8)		97 (71,3)		34 (25,0)	
	ССА	97	62 (63,9)		47 (48,5)		73 (75,3)		77 (79,4)		32 (33,0)	
Клиническая шкала «хрупкости»	Без ССА	70	37 (52,9)	0,652	24 (34,3)	0,075	45 (64,3)	0,842	51 (72,9)	0,907	21 (30,0)	0,841
	НПХ	34	21 (61,8)		18 (52,9)		24 (70,6)		26 (76,5)		9 (26,5)	
	ЛССА	136	105 (77,2)		79 (58,1)		91 (66,9)		104 (76,5)		39 (28,7)	
	УХ	86	55 (63,9)		51 (59,3)		61 (70,9)		63 (73,3)		28 (32,6)	
mFI-5	Без ССА	93	56 (60,2)	0,105	49 (52,7)	0,533	65 (69,9)	0,218	65 (69,9)	0,702	26 (28,0)	0,370
	ССА	233	162 (69,5)		123 (52,8)		156 (66,9)		179 (76,8)		71 (30,5)	

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, $p = 0,048$, таблица 82), 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.

Таблица 82 – Факторы, ассоциированные со смертельными исходами в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования (многофакторная логистическая регрессия)

Фактор риска	Смертельные исходы в течение трех лет после проведения КШ			
	ОШ	95 % ДИ		p
ОНМК	1,606	1,148	2,484	0,229
СД 2 типа	3,539	2,537	9,989	0,048
Различные диагностические подходы к выявлению ССА				
Опросник «Возраст не помеха»	4,768	1,560	12,571	0,037
ДАРРСА	2,043	1,318	3,168	0,001
Опросник «PRISMA-7»	2,147	1,121	4,112	0,021
Критерии Fried L. P.	2,547	1,326	19,906	0,373
Клиническая шкала «хрупкости»	1,279	0,527	3,105	0,586
mFI-5	1,181	0,589	2,370	0,639
Биологические маркеры				
Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, мг/л	1,044	0,925	1,177	0,487
Концентрация миостатина в сыворотке крови, нг/мл	1,926	1,045	2,120	0,537

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 (4):

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \times 100,0 \%, \quad (4)$$

$$z = -2,193 + 0,764 \times X_{\text{«PRISMA-7»}},$$

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 (таблица 83).

Таблица 83 – Характеристики связи предиктора модели с вероятностью развития смертельного исхода в течение трех лет после проведения планового коронарного шунтирования

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
ССА, по данным опросника «PRISMA-7»	2,147; 1,121–4,112	0,021	2,147; 1,121–4,112	0,021

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 следующая кривая (рисунок 18).

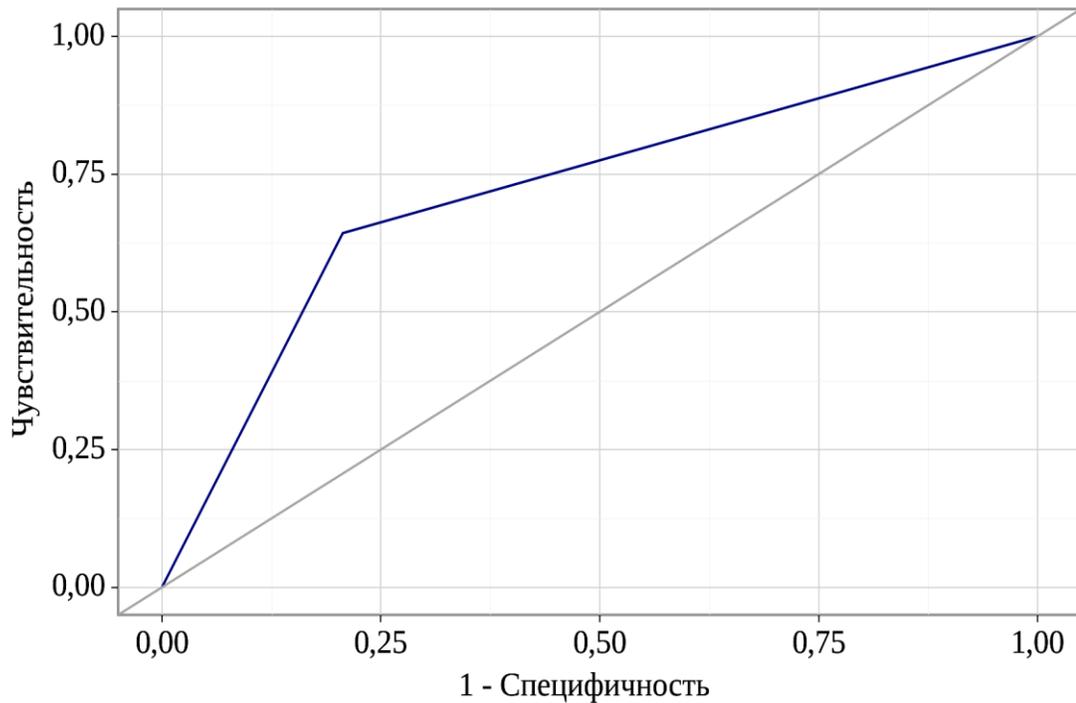


Рисунок 18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития смертельного исхода в течение трех лет после проведения первичного планового коронарного шунтирования от значения логистической функции p

Площадь под ROC-кривой составила $0,576 \pm 0,046$ с 95 % ДИ: 0,486–0,667. Полученная 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.

Продемонстрируем работу данной прогностической модели на следующем примере.

Допустим, что у пациента Р., 68 лет, поступившего в кардиологическое отделение для проведения планового первичного КШ, по опроснику «PRISMA-7» выявлено наличие ССА. Используя уравнение (4), получим:

$$z = -2,193 + 0,764 \times X_{\text{«PRISMA-7»}},$$

$$p = 1/(1 + 2,718282^{-1,429}) \times 100,0 \% = 80,6 \ \%.$$

Таким образом, у пациента Р., 68 лет, крайне высока вероятность наступления смертельного исхода в течение трех лет после проведения КШ.

Еще одной задачей нашего исследования стало изучение особенностей течения преастиии 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» ($p = 0,045$, таблица 84), что подтверждает его важную прогностическую роль.

Таблица 84 – 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, $p = 0,048$, таблица 82), 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 %.

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Главной гипотезой проведенного исследования стало утверждение о том, что ССА («хрупкость») является независимым предиктором, влияющим на клиническую тяжесть и прогноз пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

В рамках реализации первой задачи был проведен анализ частоты встречаемости ССА у пациентов с ИБС, имеющих показания к выполнению КШ. При этом в исследование вошли пациенты в возрастном диапазоне от 45 до 80 лет. Помимо стабильных проявлений ИБС, наличия признаков СН (I–II ФК ХСН по NYHA – 91,7 %), нарушений ритма (ФП/ТП – 11,4 %), проявлений мультифокального атеросклероза (АБЦА – 59,9 %, ЗАНК – 32,0 %), обследованная популяция отличалась высоким фоном коморбидности. Так, различные нарушения углеводного обмена были выявлены у половины пациентов (44,4 %), заболевания бронхолегочной системы встречались в 14,5 % случаев, ХБП была ранее обнаружена у 12,4 % пациентов.

Дизайн исследования предполагал использование нескольких диагностических подходов к выявлению признаков старческой астении. При этом в качестве базового алгоритма оценки ССА был выбран отечественный опросник «Возраст не помеха», а также многоступенчатый ДАРРСА. Кроме этого, опираясь на опыт зарубежных исследований, диагностику старческой астении проводили с применением опросника «PRISMA-7», критериев «хрупкости» Fried L. P., клинической шкалы «хрупкости» и модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5.

Помимо привычной возрастной границы для оценки ССА (60 лет и выше), в настоящее исследование включали пациентов в возрасте от 45 лет, учитывая результаты нескольких исследований. Так, в работе Fan J. и коллег [131], которая проводилась на выборке от 30 до 79 лет, было выявлено не только наличие

старческой астении среди лиц младше 50 лет (0,8 %), но и то, что «хрупкость» ассоциирована со смертностью от всех причин независимо от хронологического возраста как для молодого, так и пожилого населения. Аналогичные данные были получены в исследовании Hanlon P. и соавторов [119].

В проведенном нами исследовании распространённость ССА среди пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла с учетом различных диагностических подходов варьировала в широких пределах – от 19,1 до 71,6 %, преастения встречалась не менее часто – от 15,0 до 58,2 %. Высокая доля пациентов со старческой астенией была выявлена при использовании многоступенчатого ДАРРСА (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 %).

В отношении диагностики преастении клиническая шкала «хрупкости» обладала более высоким уровнем чувствительности и специфичности (67,8 и 80,0 % соответственно), для диагностики ССА – многоступенчатый ДАРРСА (65,2 и 76,8 % соответственно).

Представленные данные несколько отличаются от результатов ранее проведенных исследований среди пожилого населения Европы. Так, в одном из таких исследований ССА встречался от 5,8 до 27,3 % случаев, а преастения – от 34,6 до 50,9 % случаев [231]. В первое российское эпидемиологическое исследование по изучению распространённости старческой астении под названием «Хрусталь» вошло более 600 лиц, которые отбирались методом случайной стратифицированной выборки из базы данных населения 65 лет и старше, территориально прикрепленного к поликлинике. По данным нескольких диагностических подходов, которые использовались в этом исследовании, частота встречаемости ССА была достаточно высока – от 21,1 до 43,9 % [153]. Еще одним из наиболее крупных российских эпидемиологических исследований за последние несколько лет стало исследование «ЭВКАЛИПТ», которое включало в себя 664 амбулаторных пациентов

со средним возрастом (79 ± 9) лет. Для диагностики старческой астении в данном исследовании применялись различные подходы, в том числе скрининговый опросник «Возраст не помеха», КБТФФ, опросник «Мини-Ког» и многие другие. В результате использования разных инструментов для выявления признаков «хрупкости» была обнаружена высокая частота встречаемости ССА среди изучаемой выборки пациентов – 66,4 %, исследуемых в возрасте от 65 до 74 лет – 47,4 %, от 75 до 84 лет – 71,1 % и старше 85 лет – 82,8 % [23]. При этом в нашем исследовании при использовании опросника «Возраст не помеха» преастения была выявлена более чем у половины пациентов изучаемой выборки (58,2 %), а ССА встретился лишь в 19,1 % случаев. Число «хрупких» пациентов возросло до 36,7 % при применении двигательных тестов, динамометрии и когнитивного опросника, «прехрупкость» подтвердилась лишь среди 15,0 % пациентов.

В систематическом обзоре 33 исследований с учетом критериев «хрупкости» Fried L. P. среди 1 187 651 пожилого пациента с ФП распространенность старческой астении составила 39,7 % [136]. Ogawa M. и коллеги [243] из 473 пациентов с различными ССЗ и средним возрастом ($67,1 \pm 13,0$) года обнаружили 24,3 % «хрупких» пациентов посредством оценки двигательной активности. В другом исследовании среди пожилых пациентов с подтвержденной тяжелой ИБС частота встречаемости ССА составила 54,0 % при применении различных подходов к диагностике «хрупкости» [247].

В исследовании Hoffmann S. и коллег [225] с использованием опросника «PRISMA-7» было выявлено около 63,9 % «хрупких» пациентов. Такой высокий уровень распространенности старческой астении был связан с тем, что в исследование вошли пациенты старше 75 лет, которые выписывались из отделения ортопедической хирургии, при этом мужчины были «хрупкими» значимо чаще ($p < 0,001$). В другом аналогичном исследовании среди населения от 65 лет и старше процент выявления ССА, как и ожидалось, оказался ниже – 24,8 % [277], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании (22,5 %). При

применении клинической шкалы «хрупкости» в проведенном нами исследовании легкая степень старческой астении была выявлена среди 44,5 % пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, умеренно «хрупкими» оказались 26,1 % пациентов изучаемой выборки. Eredics K. и коллеги [66] провели исследование с применением данной шкалы на небольшой выборке пациентов старше 75 лет с рецидивирующей задержкой мочеиспускания, подвергшихся хирургическому вмешательству. К условно «здоровым» пациентам (категории с 1-й по 3-ю по клинической шкале «хрупкости») было отнесено 77,8 % человек, остальные 22,2 % вошли в группу пациентов с различными проявлениями старческой астении, включив в себя категории 4–7 по клинической шкале «хрупкости». В другом более крупном исследовании, куда вошли пациенты 65 лет и старше, которые поступали в отделение неотложной помощи с различной патологией, было выявлено, что практически половина (43,7 %) изучаемой выборки имела проявления старческой астении на основании клинической шкалы «хрупкости» [296]. В ранее проведенном исследовании с использованием критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P. среди пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений, куда вошло 356 человек старше 65 лет, ССА был выявлен в 8,9 %, а преастения – в 61,3 % случаев [16]. В исследовании Lewis E. T. и коллег [296] среди пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационар по различным причинам, при применении критериев «хрупкости» Fried L. P. было выявлено 30,4 % пациентов с различными проявлениями старческой астении. В ряде других исследований частота встречаемости старческой астении у пожилых пациентов с ИБС по критериям «хрупкости» Fried L. P. составила от 19,0 до 27,0 % по сравнению с 15,0 % среди пожилого населения в целом [79; 110; 127]. При использовании критериев «хрупкости» Fried L. P. в проведенном нами исследовании 42,4 % пациентов изучаемой выборки вошли в категорию «прехрупких», 32,3 % оказались «хрупкими».

Одним из недавно разработанных и мало изученных является модифицированный индекс «хрупкости» mFI-5. Учитывая высокий уровень коморбидности изучаемой когорты пациентов, был получен высокий процент распространенности ССА по индексу mFI-5 – 71,6 % (277 человек). В ранее проведенном исследовании Patel N. P. и коллег [265], куда вошли пациенты старше 50 лет, перенесшие оперативное вмешательство на позвоночнике, также было обнаружено, что более половины пациентов (65,7 %) относятся к категории «хрупких» по индексу mFI-5. Но среди пациентов от 65 лет и старше, которые подверглись радикальной резекции колоректального рака, лишь 35,0 % были отнесены к категории «хрупких» на основании mFI-5 [49]. Несмотря на разнородность данных по частоте встречаемости старческой астении, полученных на основании модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5, его прогностическая роль крайне высока [49; 226; 265].

В проведенном исследовании выявлен более высокий уровень распространенности «хрупкости» среди пациентов пожилого и старческого возраста. Данная закономерность также была обнаружена в ряде ранее выполненных работ [139; 205; 283], но необходимо учитывать результаты исследований, которые свидетельствуют о возможности наличия ССА среди населения среднего возраста [111; 172], что подтверждают результаты нашего исследования. Таким образом, данные по частоте встречаемости старческой астении крайне вариабельны в связи с выраженной разнородностью исследуемых популяций по возрасту, полу, социально-экономическому статусу, месту проживания и, что наиболее важно, нозологическим характеристикам. В связи с чем более высокий уровень распространенности ССА в изучаемой нами когорте пациентов с медианой возраста 65 [59–69] лет может быть связан с клинической тяжестью пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. Так, в нескольких исследованиях статус «хрупкости» был ассоциирован в первую очередь с наличием ССЗ [57; 222; 227; 290].

В проведенном нами исследовании значимо чаще старческая астения, выявленная с помощью различных диагностических подходов, встречалась среди мужчин ($p < 0,005$). При этом единого мнения относительно частоты встречаемости «хрупкости» среди мужчин и женщин нет. Так, в одной из работ было обнаружено, что женщины значимо чаще имеют проявления старческой астении, чем мужчины в любом возрастном диапазоне, при этом «хрупкие» мужчины имеют более высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов [257]. В систематическом обзоре Collard R. M. и коллег [230] было показано, что среди населения 65 лет и старше женщины (9,6 %) чаще мужчин (5,2 %) имеют проявления ССА. В исследовании Woods N. F. и коллег [141] среди населения пожилого и старческого возраста женщины также значимо чаще были «хрупкими», при этом «хрупкие» мужчины имели менее благоприятный прогноз, чем женщины. Тем не менее, единства в отношении более высокой частоты выявления преастении и ССА среди женщин нет. Наряду с более популярным мнением о том, что женщины чаще проявляют симптомы ССА [202], есть противоположные утверждения [258]. А по мнению García-González J. J. с соавторами [33], частота выявления ССА у мужчин и женщин в соответствующих возрастных группах не различается. Подобные противоречия связаны с отсутствием единства в отношении использования диагностических подходов к измерению старческой астении, оценкой различных по социально-экономическому уровню популяций, а также возрастных градаций изучаемых популяций, использованию разных критериев для формирования когорты, а также сроков оценки данного синдрома у пациентов с острыми событиями или хирургическими вмешательствами. Еще одним не менее важным фактором, который мог повлиять на результаты, полученные в ходе нашего исследования, является гендерная особенность пациентов с обструктивной ИБС. Необходимо отметить и то, что пациенты изучаемой выборки прошли строгий отбор мультидисциплинарной команды перед проведением открытого кардиохирургического вмешательства и тактика ведения крайне «хрупких» пациентов по различным критериям была

пересмотрена, в первую очередь, вследствие выраженной коморбидности, без оценки биологического возраста каждого пациента.

По результатам проведенного исследования значимого влияния таких социально-экономических факторов, как семейное положение, место проживания, уровень образования и дохода, на распространенность преастиении и ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от различных способов диагностики «хрупкости» выявлено не было. Вместе с тем, число исследований, посвященных изучению социально-экономических особенностей «хрупкого» населения, крайне мало. В одной из таких работ было выявлено, что помимо более пожилого возраста и женского пола ($< 0,001$), для пациентов с ССА характерен более низкий уровень дохода ($< 0,001$) и образования ($< 0,001$), значимо чаще «хрупкие» пациенты проживали в сельской местности ($< 0,001$) [283]. Несмотря на то, что распространенность старческой астении крайне зависит от применяемого диагностического инструмента, результаты исследований показывают, что ССА наиболее часто встречается в странах с низким и средним уровнем дохода [149; 211; 229]. В основе социально-экономического неравенства в странах с низким и средним уровнем дохода, которое приводит к росту распространенности старческой астении, лежит более низкий уровень образования и благосостояния населения [260; 261], а также плохая доступность здравоохранения [86; 282]. Singhal S. и коллеги [283] обнаружили, что с увеличением продолжительности обучения в образовательных учреждениях различного уровня снижается доля «хрупкого» населения, что соответствует данным исследования BOZ-SAGE, в котором самые пожилые участники женского пола показали более высокий уровень старческой астении. При этом средний балл «хрупкости» продемонстрировал сильную обратную зависимость от уровня образования. Таким образом, более низкий уровень образования был связан с более высоким уровнем «хрупкости» [72]. В исследовании Anand A. и коллег [286] население, проживающее в сельской местности, значимо чаще было «хрупким», чем жители городских

районов. Исследование BO3-SAGE продемонстрировало аналогичные результаты, при этом «хрупкость» определялась на основе фенотипической модели Fried L. P. [71]. В недавно проведенном систематическом обзоре [197], объединившем 35 перекрестных исследований, было обнаружено, что население пожилого и старческого возраста, не находящееся в браке, чаще является «хрупким». Таким образом, полученные результаты противоречивы и подтверждают необходимость продолжения проведения исследований в данной области.

В проведенном нами исследовании было выявлено, что наличие ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла ассоциировано с низким уровнем ФА. Эти результаты соотносятся с ранее опубликованными данными. В нескольких исследованиях было обнаружено, что в странах с высоким уровнем приверженности к ФА реже встречаются пациенты с ССА. Так, результаты бразильского эпидемиологического исследования (457 пожилых пациентов, медиана возраста – 70,25 года; 62,4 % женщин; 8,8 % были классифицированы как «хрупкие») показали, что старческая астения наиболее распространена среди лиц с низким уровнем ФА [52]. В исследовании Blodgett J. и коллег [270] умеренная ФА у населения пожилого возраста предупреждала развитие «хрупкости». При этом низкий уровень ФА характерен именно для лиц пожилого возраста. По данным одного из систематических обзоров, было обнаружено, что 67,0 % лиц старше 60 лет ведут малоподвижный образ жизни более 8,5 часа в день. Около 60,0 % пожилых людей сообщили, что сидят более 4 часов в день, 65,0 % сидят перед экраном телевизора более 3 часов в день [159]. Эти цифры вызывают тревогу, так как малоподвижный образ жизни тесно связан с нарушением физической функции, в первую очередь, в пожилой когорте пациентов с различными ССЗ [19; 250]. Возраст, гиперлипидемия, АГ, курение, СД и малоподвижный образ жизни являются факторами риска развития ИБС.

Таким образом, в проведенном исследовании фенотип «хрупкого» пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла наиболее часто был

представлен курящими мужчинами пожилого возраста с низким уровнем ФА, с длительным анамнезом АГ, с наличием перенесенного ранее ИМ и ЧКВ, ОНМК, проявлениями мультифокального атеросклероза и СД, наличием в анамнезе ЯБ желудка. Полученные результаты подтверждают данные других работ, которые также выявили значимую связь старческой астении с такими факторами риска ССЗ, как пол, возраст, СД, курение [54; 181]. По мнению ряда исследователей, у «хрупких» пациентов с ИБС чаще всего выявляются АГ [53; 221], перенесенные ранее ОКС, нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма сердца, стеноз сонной артерии, гипертрофия ЛЖ [57].

Результаты ранее проведенных исследований также свидетельствуют о важной роли нозологической структуры изучаемых когорт пациентов в определении частоты выявления преастении и старческой астении. Так, в исследовании Ramsay S. E. и коллег [68], в котором для выявления ССА использовались критерии фенотипа «хрупкости» Fried L. P., из 1622 мужчин в возрасте от 71 до 92 лет 303 (19,0 %) оказались «хрупкими», а 876 (54,0 %) – «прехрупкими». Старческая астения была связана с более высоким сердечно-сосудистым риском, включая ожирение, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, АГ, высокую ЧСС, заболевания бронхолегочной и мочевыделительной систем. При проведении анализа данных 314 093 человек, проживающих в Великобритании, с применением критериев фенотипа «хрупкости» Fried L. P., было обнаружено, что ССА повышает риск развития ССЗ в 5 раз (95 % ДИ: 4,03–5,97), преастения – в 1,67 раза (95 % ДИ: 1,33–2,02) [222]. В другом исследовании среди населения в возрасте 65 лет и старше, где преобладали женщины (78,0 %), распространенность старческой астении составила 47,2 %. Из них 76,9 % пациентов были «гипертониками», 43,9 % сообщили о костно-суставных заболеваниях, у 34,2 % был остеопороз, различные ССЗ встречались среди 21,9 %, 20,3 % имели в анамнезе СД 2 типа, а 10,6 % пациентов имели в анамнезе цереброваскулярные заболевания [130].

Таким образом, крайне мало исследований, посвященных изучению старческой астении у пациентов с ИБС. Несомненно, ССА вследствие множественных нарушений деятельности органов и систем способствует формированию мультиморбидности данных пациентов. Согласно результатам нашего исследования, а также ранее проведенных клинических исследований, «хрупкие» пациенты обладают более высоким уровнем коморбидности [284], что вносит значимый вклад в оценку прогноза пациентов, нуждающихся в проведении планового кардиохирургического вмешательства. Необходимо также учитывать важную роль ССЗ, в первую очередь ИБС, во влиянии на частоту встречаемости старческой астении. С другой стороны, «хрупкие» пациенты, как правило, в большей степени обременены ССЗ, чем их биологически более благополучные сверстники.

Общей патофизиологической особенностью развития «хрупкости» и ССЗ является системное воспаление. Действительно, за последние несколько лет ученые стали все чаще связывать воспаление со старением организма и развитием хронических неинфекционных заболеваний, таких как СД, атеросклероз, остеопения, саркопения, висцеральное ожирение, и многих других [67; 187]. Стареющие клетки накапливаются во многих тканях во время процесса старения и обладают уникальным секреторным профилем, который включает множество провоспалительных цитокинов [179]. Даже несколько стареющих клеток могут иметь выраженные неблагоприятные эффекты, активно секретировав провоспалительные факторы с аутокринной, паракринной и эндокринной активностью.

Накопление стареющих клеток в гладкомышечных клетках сосудов играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза [198]. Атеросклероз связан с преждевременным биологическим старением, поскольку атеросклеротические бляшки обладают признаками клеточного старения, характеризующегося сниженной пролиферацией клеток, необратимой остановкой роста и апоптозом, повышенным повреждением ДНК, эпигенетическими

модификациями, а также укорочением и дисфункцией теломер. Косвенным подтверждением ассоциации старения, воспаления и атеросклероза являются данные о том, что у лиц среднего и пожилого возраста независимо от наличия факторов сердечно-сосудистого риска регистрируется более высокий уровень высокочувствительных провоспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок и провоспалительные ИЛ, по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста [106].

Еще одним не менее важным патофизиологическим звеном в развитии ССА является костно-мышечно-жировая система. Изменения в составе тела, происходящие в течение всей жизни человека, взаимодействие между различными тканевыми структурами приводят к прогрессирующей потере костной и мышечной массы, а также к увеличению жировой ткани [218]. Увеличение общей и/или абдоминальной жировой ткани вызывает повышение уровня провоспалительных цитокинов, а также гормональные нарушения, ведущие к потере как мышечной, так и костной ткани за счет различных механизмов, которые в конечном итоге влияют на клинические результаты, такие как увеличение риска падений и переломов [218].

Таким образом, общие патофизиологические пути, лежащие в основе развития метаболома старения и хронического воспаления, которые ранее считались независимыми, должны рассматриваться в комплексе. В связи с чем, один из разделов настоящего исследования посвящен изучению ассоциаций между биологическими коррелятами воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования у пациентов с ИБС и патологическим старением организма.

Для проведения данного анализа были отобраны биологические маркеры воспаления, которые отражают важную роль в развитии иммунной дисрегуляции. Определяя интересные для настоящего анализа маркеры воспаления, мы опирались на положение теории стареющего организма французского ученого Franceschi С. и коллег [175]. Согласно этой теории, старение в первую очередь связано с иммунной дисрегуляцией, характеризующейся высокими уровнями таких

циркулирующих воспалительных биомаркеров, как ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-18, С-реактивный белок, ФНО- α , даже при отсутствии факторов риска и клинических проявлений [120; 174].

Отражением мышечной дисфункции в настоящем исследовании явились такие показатели, как миостатин и цитокины (например, ИЛ-6, BMP-2, FGF-21, ИЛ-15, MCP-1, ФНО- α , ИЛ-1 β), вместе именуемые миокинами. Они высвобождаются из скелетных миоцитов и оказывают воздействие на мышцы и кости. При этом исследований по изучению роли миокинов на модели «хрупких» пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов крайне мало, в связи с чем данные биомаркеры также были включены в наше исследование.

Аналогичным образом остеокины, включая остеокальцин, остеопротегерин и белки костного матрикса, высвобождаются из костных клеток и участвуют в регуляции гомеостаза опорно-двигательного аппарата [60]. К адипокинам, активно участвующим в регуляции работы опорно-двигательного аппарата, относятся: ФНО- α , ИЛ-6, адипонектин, BMP-2, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, лептин, миостатин, склеростин, остеопонтин, кальцитонин, на основании чего данные биологические маркеры также были включены в анализ.

В ходе настоящего исследования было обнаружено, что пациенты с ИБС и старческой астенией, выявленной с помощью различных диагностических подходов, отличаются от пациентов без проявлений «хрупкости» в первую очередь провоспалительным статусом, который лежит в основе патогенеза ССЗ, но вероятнее всего более выражен среди «хрупких» пациентов с ССЗ. Известно, что ключевую роль в возникновении, развитии и прогрессировании ССЗ играют воспалительные механизмы [96]. Длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда лежит в основе формирования атеросклеротической бляшки. Но как меняется профиль пациента с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных сосудов и прогрессирующим патологическим старением организма – до сих пор не ясно.

В нашем исследовании при использовании опросника «Возраст не помеха» было выявлено, что «хрупкие» пациенты с ИБС имеют более высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (1,39 [0,85–2,12] мг/л, $p = 0,042$) в сыворотке крови в отличие от пациентов без ССА (0,50 [0,15–0,95] мг/л, $p = 0,042$). Полученные данные подтверждают результаты ранее проведенных работ [32; 34]. На уровень высокочувствительного С-реактивного белка могут повлиять различные факторы, такие как возраст, пол, тип и степень заболеваний, наличие выраженного атеросклероза, социально-психологические особенности, уровень ФА, образ жизни, и многие другие. Учитывая выраженную гетерогенность данных параметров, использование измерения высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови для стратификации риска пациентов ставится под сомнение [88]. Так, в недавно проведенном исследовании, в котором оценивали прогноз пациентов после трансплантации почки с использованием индекса «хрупкости» и нескольких вероятных биомаркеров воспаления, было обнаружено, что С-реактивный белок, скорее всего, не может являться индикатором ССА, при этом высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови был связан с высоким риском «хрупкости» в исследуемой когорте пациентов [56; 94]. Тем не менее, в нашем исследовании концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с ИБС не показала значимых различий в группах сравнения, полученных на основании шести подходов к диагностике ССА, что ставит под сомнение его патологическую роль в реализации ССА у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом.

Наряду с высокой концентрацией ИЛ-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови населения пожилого и старческого возраста наиболее часто в ранее проведенных исследованиях описывалось повышение таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-1 β и ИЛ-18 [233]. В нашем исследовании были выявлены значимо более высокие уровни ИЛ-1 (3,76 [3,21–4,21] пг/мл, $p = 0,028$) и ИЛ-18 (131,94 [96,65–171,40] пг/мл, $p = 0,041$) среди «хрупких» пациентов с ИБС. Известно, что ИЛ-18 является мощным провоспалительным цитокином, играющим

ключевую роль в системном и местном воспалении. Доказано, что уровень ИЛ-18 в сыворотке крови повышается с возрастом аналогично уровням ИЛ-6 и С-реактивного белка [280]. По данным нескольких исследований, высокий уровень ИЛ-18 в сыворотке крови пожилых пациентов был независимо связан с высоким риском развития ССЗ [183], в первую очередь ИБС [297], однако это утверждение разделяют не все исследователи [269]. Роль ИЛ-18 в развитии ССА является неоднозначной. Так, в исследовании среди пожилого населения, проживающего в Англии, провоспалительный ген ИЛ-18 был ассоциирован с «хрупкостью» [269]. В другом исследовании высокий уровень ИЛ-18 был в значительной степени связан с ухудшением физической работоспособности населения пожилого и старческого возраста [45]. Также ранее было выявлено, что ФА отрицательно ассоциирована с уровнем ИЛ-18 в сыворотке крови японских мужчин среднего возраста [254].

ИЛ-1 является провоспалительным медиатором при остром и хроническом воспалении и мощным индуктором врожденного иммунного ответа. Высокие концентрации ИЛ-1 в сыворотке крови пожилых пациентов в ряде исследований были ассоциированы с различными ССЗ и «хрупкостью» [88; 233; 268]. Однако исследований по изучению ассоциаций ИЛ-1 с «хрупкостью» при ИБС не проводилось. По результатам нашего исследования концентрация ИЛ-1 в сыворотке крови «хрупких» пациентов с ИБС, на основании критериев «хрупкости» Fried L. P., была значимо выше (3,76 [3,21–4,21] пг/мл, $p = 0,028$), при этом уровень ИЛ-1 β не имел значимых различий в группах сравнения. Тем не менее, в нескольких работах были выявлены ассоциации между высокой концентрацией ИЛ-1 β в сыворотке крови населения пожилого и старческого возраста и наличием ССА [176; 267].

Концентрация вазодепрессорного провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови пациентов изучаемой выборки была выше референсных значений (2,92 [0,39–11,64] пг/мл), но различий в группах сравнения выявлено не было, вероятнее всего, в связи с наличием выраженного атеросклероза и СН [180; 241]. При этом уровни таких биомаркеров, как ИЛ-13 и ИЛ-15, не только были значимо

выше среди «хрупких» пациентов с ИБС при проведении однофакторного анализа, но и показали высокие ранги значимости в результате классификационного анализа.

Несмотря на то, что повышение уровня ИЛ-13, противовоспалительного аллергического медиатора, в сыворотке крови пациентов с ССА несколько противоречит теории воспаления, результаты, аналогичные нашим, были получены в исследовании Pansarasa O. [176]. Более высокий уровень ИЛ-13 был также выявлен в сыворотке крови девяностолетних пациентов в другом исследовании [89]. Xuan Q. и коллеги утверждают [237], что более высокий уровень ИЛ-13 в сыворотке крови пациентов может быть ассоциирован с наличием тяжелой ИБС. Serre-Miranda C. и соавторы [76] связывают высокий уровень ИЛ-13 в сыворотке крови пожилых пациентов с ухудшением когнитивных способностей. По результатам нашего исследования не было получено значимых различий в группах сравнения по уровню ИЛ-13 в сыворотке крови пациентов с ИБС, но он сыграл важную роль в классификационном анализе, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований в данной области.

Низкий уровень ИЛ-15 ранее был отнесен к специфическим биомаркерам «хрупкости» [63; 206]. При этом ИЛ-15 в некоторых модельных системах, изученных ранее, предотвращал деградацию мышечного белка [184; 185; 219]. Высокая экспрессия ИЛ-15 может обеспечивать защиту как от ССА, так и от ряда возрастных заболеваний, по мнению ученых [42]. В нашем исследовании был выявлен более высокий уровень ИЛ-15 (477,00 [75,00–1004,62] пг/мл, $p = 0,032$) среди «хрупких» пациентов с ИБС при использовании клинической шкалы «хрупкости». Роль данного биомаркера, несомненно, является противоречивой. В ряде исследований было выявлено, что ИЛ-15 участвует в атерогенезе за счет активации Т-клеток [3; 103]. В исследовании Ameri K. и коллег [39] ИЛ-15 повышал сократительную функцию сердца у мышей после ИМ за счет снижения гибели кардиомиоцитов. В другом исследовании была установлена связь высокого уровня

ИЛ-15 и С-реактивного белка в сыворотке крови пожилых пациентов с риском развития ИБС [253].

По результатам проведенного исследования из огромного спектра изучаемых биологических маркеров, участвующих в гомеостазе костно-мышечно-жировых структур, среди «хрупких» пациентов с ИБС значимо выше в сыворотке крови был уровень только миостатина (9,28 [7,53–11,22] нг/мл, $p = 0,038$ и кальцитонина (17,23 [16,05–18,94] пг/мл, $p = 0,027$). При этом в классификационном анализе с учетом возраста пациентов изучаемой выборки высокие ранги значимости получили: адипонектин (100), ИЛ-13 (89), ИЛ-15 (100), ИЛ-18 (100) и МСР-1 (100). Как известно, висцеральная жировая ткань обладает уникальной гормональной активностью, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, с одной стороны, поддерживая провоспалительный статус, а с другой – способствуя структурному ремоделированию сердца и сосудов [51]. Кроме того, жировые клетки секретируют провоспалительные цитокины, что приводит к прогрессированию атеросклероза и СН, а также потере массы и силы скелетных мышц как одного из компонентов старения организма человека [214; 259]. Одним из наиболее активно продуцируемых жировой тканью адипокинов является адипонектин. По результатам нашего исследования при проведении классификационного анализа именно адипонектин получил один из самых высоких рангов значимости для «хрупких» пациентов. Высокий уровень адипонектина в сыворотке крови пожилых японцев был ассоциирован со снижением мышечной силы нижних конечностей и коррелировал с падениями и переломами [160; 161]. Krause M. P. и коллеги [36] обнаружили, что в скелетных мышцах мышей медленно сокращающиеся и быстросокращающиеся волокна состоят из разных пропорций внутримиоцеллюлярной экспрессии адипонектина и внутримиоцеллюлярных липидов, и это может влиять на мышечную функцию. Также адипонектин состоит из нескольких изоформ, которые могут иметь множество функций. Например, высокомолекулярная форма может играть защитную роль в качестве

антидиабетического и антиатерогенного гормона [37], а низкомолекулярная форма – сердечно-сосудистую защитную роль при старении [38]. При этом в исследовании Lee Y. P. и коллег [87] не было выявлено значимых различий между изоформами адипонектина. Таким образом, роль адипонектина в мышечном метаболизме при старении организма человека может быть многогранной, и этот механизм необходимо дополнительно изучить.

МСР-1 является важным звеном в развитии сосудистых осложнений на фоне СД 2 типа, участвует в патогенезе атеросклероза и формировании резистентности к инсулину на фоне ожирения, но его роль для «хрупких» пациентов до сих пор неоднозначна. Так, повышенный уровень МСР-1 в одном из исследований был ассоциирован со снижением мышечной массы и силы среди населения пожилого возраста [55]. Хотя в ранее проведенном исследовании Marzetti E. и коллег [182] была выявлена более низкая концентрация МСР-1 в сыворотке крови «хрупких» пациентов. Результаты нашего исследования подтверждают наличие ассоциаций между МСР-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС и «хрупкостью».

Исследований по изучению уровня кальцитонина, активно участвующего в поддержании прочности костных структур, в сыворотке крови «хрупких» пациентов крайне мало. Но в ряде таких исследований были обнаружены ассоциации между низким уровнем данного биологического маркера и старческой астенией у пациентов пожилого возраста с различной коморбидной патологией, как и в настоящем исследовании [82; 95].

Еще одним важным биомаркером, участвующим в мышечном метаболизме, является миостатин, который отрицательно регулирует мышечную массу [207], а экспрессия его генов и белков увеличивается у пожилых мужчин по сравнению с более молодыми людьми [166]. Также было выявлено, что миостатин может образовываться в сердечной мышце, способствуя ее фиброзу [207]. Концентрация миостатина в сыворотке крови пациентов с СН может быть значительно повышена по сравнению со здоровыми людьми [173]. Более того, Heineke J. и коллеги [147]

обнаружили, что миостатин, высвобождаемый из кардиомиоцитов, вызывает атрофию скелетных мышц на модели мышей с ХСН. В эксперименте на мышцах с ингибированием миостатина физические функции и метаболизм всего тела значительно улучшились среди пожилых мышей [208]. Эти результаты позволяют предположить, что миостатин участвует в мышечной атрофии при старении организма. В настоящем исследовании была выявлена не только более высокая концентрация миостатина в сыворотке крови «хрупких» пациентов с ИБС в предоперационном периоде КШ (9,28 [7,53–11,22] нг/мл, $p = 0,038$), но и его ассоциация с развитием летальных исходов как на госпитальном, так и на годовом этапе наблюдения. Еще одна работа, подтверждающая наши результаты, была проведена Chew J. [256], который заявил, что именно миостатин может являться одним из биологических маркеров «хрупкости» среди населения пожилого и старческого возраста. Таким образом, на прогноз пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, может значимо влиять их биологический возраст.

Оценка хирургического риска исходя из различных неблагоприятных предикторов проводится при отборе пациентов на открытую реваскуляризацию миокарда мультидисциплинарной командой, в том числе с учетом данных, полученных по шкалам стратификации риска, таким как шкала EuroSCORE II для оценки периоперационной смертности (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) и шкала STS для оценки не только госпитального, но и отдалённого прогноза (The Society of Thoracic Surgery Score) [78]. Отличительной чертой шкалы STS является возможность прогнозирования таких осложнений, как ОНМК, почечная недостаточность, стационарное лечение более 14 суток, повторные вмешательства и раневые осложнения. Еще одной из наиболее популярных прогностических моделей в настоящее время является шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), которая оценивает локализацию и количество облитерирующих поражений

коронарных/венечных артерий, объем вовлечения миокарда в зоне симптом-связанной артерии [263]. Так, ранее было выявлено, что проведение открытой реваскуляризации миокарда имеет значимые преимущества перед ЧКВ у пациентов с баллом по шкале SYNTAX более 33. При этом менее 22 баллов по шкале SYNTAX не показало значимых различий по числу осложнений и неблагоприятных исходов при сравнении двух стратегий реваскуляризации [75].

Шкалы EuroSCORE II и STS учитывают различные факторы, повышающие хирургический риск, в том числе хронологический возраст оперируемых пациентов и проявления коморбидности, но при этом такие важные предикторы, как физические, когнитивные и социальные факторы, которые лежат в основе развития старения, не звучат ни в одной из них. Несмотря на то, что в рекомендациях различных медицинских сообществ упоминается необходимость оценки наличия ССА в рутинной клинической практике у пациентов пожилого и старческого возраста, относительно предоперационного периода КШ четких рекомендаций нет. Вероятно, это связано с трудностями диагностики данного синдрома, отсутствием алгоритма не только выявления, но и особенностей ведения «хрупких» пациентов высокого риска [249; 277]. При попытках обнаружения универсального подхода к диагностике ССА авторы исследований не находят значимых различий. К сожалению, в мировой науке редки такого рода исследования. Величина эффекта влияния, обнаруженная между многочисленными инструментами для верификации ССА и неблагоприятными исходами хирургического вмешательства, различается по данным ряда исследований в зависимости от периода, в котором проводится диагностика «хрупкости». Так, различные подходы к выявлению ССА идентифицируют наличие предоперационной «хрупкости» со средним размером эффекта влияния на частоту развития неблагоприятных исходов ($d = 0,4-0,6$), при этом в отдалённом периоде определяется больший размер эффекта ($d = 0,1-0,8$) [156]. В исследовании McIsaac D. I. и коллег [199], куда были включены пожилые пациенты, подвергающиеся плановому некардиальному хирургическому

вмешательству, роль ССА в развитии осложнений и неблагоприятных исходов изучалась с помощью модифицированного индекса Fried L. P. и клинической шкалы «хрупкости», не было получено значимых различий по чувствительности и специфичности данных подходов. В аналогичном исследовании Cooper Z. и коллеги [80] не выявили различий между фенотипом «хрупкости» и индексом «хрупкости» при прогнозировании продолжительности пребывания пациента в стационаре, развития осложнений и неблагоприятных исходов. В представленном исследовании одним из наиболее чувствительных и специфичных способов диагностики ССА в отношении прогнозирования риска развития летальных исходов, как на госпитальном, так и на отдаленном этапе наблюдения стал опросник «PRISMA-7» и высокий уровень миостатина в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде КШ. При этом результаты ранее проведенных работ в отношении диагностической чувствительности и специфичности данного опросника варьируют в широких пределах [146; 203]. Это подтверждает необходимость проведения ряда дополнительных исследований для разработки алгоритма диагностики и ведения «хрупких» пациентов в периоперационном периоде КШ с целью улучшения течения раннего и отдаленного послеоперационных периодов [43].

Одним из первых исследований, которое изучало влияние ССА на прогноз кардиохирургических пациентов, стало когортное исследование Lee D. H. и коллег [132], куда вошло 3826 пациентов. В результате «хрупкие» пациенты (4,1 %) имели более высокий риск летальности как в стационаре (ОШ = 1,8, 95 % ДИ: 1,1–3,0), так и через 2 года после проведения оперативного вмешательства (ОШ = 1,5, 95 % ДИ: 1,1–2,2). В исследовании Clark K. и соавторов [74] была выявлена значимая взаимосвязь между наличием старческой астении и высоким уровнем смертности после проведения открытой операции на сердце. В другом исследовании Imaoka Y. и коллег [203] анализ полученных данных показал, что ССА был значимо связан не только с неблагоприятным прогнозом ($p = 0,004$), но и с высокой летальностью пациентов, подвергающихся оперативному лечению ($p < 0,001$). В исследовании

Ali T. Z. и соавторов [43] было обнаружено, что «хрупкость» может быть инструментом для выявления пациентов более высокого риска развития послеоперационных осложнений. Несколько проведенных ранее систематических обзоров также показали, что старческая астения, выявленная с помощью различных способов диагностики, является независимым предиктором неблагоприятных исходов хирургического вмешательства [97; 124]. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что выявление предоперационной «хрупкости» вносит значительный вклад в прогнозирование риска развития неблагоприятных исходов и осложнений в раннем послеоперационном периоде КШ. Однако до сих пор нет единого «золотого» стандарта для диагностики ССА в предоперационном периоде.

Одним из наиболее эффективных способов управления рисками «хрупких» пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, может выступить применение реабилитирующих мероприятий в периоперационном периоде. В связи с чем в нашей работе было проведено подисследование, основными задачами которого стало изучение не только безопасности, но и эффективности реабилитирующих процедур для «хрупкой» категории пациентов на коротком госпитальном этапе наблюдения как наиболее сопряженным с высоким риском развития осложнений и неблагоприятных исходов. Полученные результаты подтвердили безопасность и эффективность использования физических тренировок у пациентов с ССА в раннем послеоперационном периоде КШ. Улучшение функциональных параметров нагрузочных тестов было выявлено у пациентов с ССА в исследовании Doyle M. P. и коллег [248], при применении ранних аэробных нагрузок после кардиохирургических вмешательств. В другой работе было обнаружено, что физическая преабиляция «хрупких» пациентов в течение 6 недель до проведения кардиохирургической операции способствовала улучшению функционального статуса пациентов [164]. Тем не менее, дальнейшего изучения

требуют вопросы оптимальных сроков начала и особенностей проведения реабилитации пациентов с ССА, подвергающихся оперативным вмешательствам.

Несколько клинических исследований, изучающих влияние ССА на ранний и отдаленный прогноз пациентов, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству, свидетельствуют о том, что предоперационная оценка «хрупкости» повышает чувствительность ранее признанных моделей кардиохирургического риска в отношении прогнозирования однолетней смертности. Так, в исследовании Sündermann S. H. и коллег [83] дополнительная оценка в предоперационном периоде наличия ССА совместно с оценкой кардиохирургического риска по шкале STS и EuroSCORE значительно повышала чувствительность прогнозирования однолетней смертности после проведения хирургического вмешательства. Авторы данного исследования также предположили, что «хрупкость» является индикатором биологического старения организма человека, так как корреляций между наличием ССА и возрастными показателями изучаемой выборки выявлено не было. В другом исследовании «хрупкость» была не только независимым предиктором среднесрочной летальности после проведения кардиохирургического вмешательства (OR = 2,05, 95 % ДИ: 1,43–2,85; OR = 3,05, 95 % ДИ: 1,83–5,06), но и повышала чувствительность прогностической шкалы EuroSCORE II ($p = 0,028$) [74]. В настоящем исследовании шкала EuroSCORE II не показала высокой значимости в прогнозировании неблагоприятных исходов кардиохирургического вмешательства на всех этапах наблюдения, при этом оценка наличия старческой астении по опроснику «PRISMA-7» не только была значимой для прогноза, но и вошла в прогностическую модель риска развития смертельных исходов как на раннем, так и на отдаленных этапах наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая экспоненциальную динамику числа населения пожилого и старческого возраста во всем мире, проблема «хрупкости» с каждым годом возрастает. «Хрупкие» пациенты пожилого возраста имеют более высокую вероятность развития ССЗ, и наоборот. Однако до сих пор не были установлены причинно-следственные связи между «хрупкостью» и ССЗ. С одной стороны, ССЗ являются важным предиктором развития ССА, а наличие «хрупкости» у пожилых лиц с ССЗ увеличивает риск падений, частых госпитализаций и смертельных исходов, с другой – старческая астения может являться фактором риска развития ССЗ. При этом среди населения пожилого и старческого возраста одной из наиболее частых причин смертельных исходов является ИБС. Хирургическое лечение коронарной патологии наиболее эффективно позволяет повысить качество жизни пациентов пожилого возраста.

Несмотря на совершенствование способов хирургического лечения, разработку новых подходов к предоперационной подготовке и послеоперационной реабилитации, из года в год увеличивается средний возраст оперируемых пациентов, проявления коморбидности, в том числе СН, нарушений ритма и проводимости, мультифокального атеросклероза. Это требует внедрения в клинические рекомендации новых критериев для более точной оценки риска развития осложнений и неблагоприятных исходов для пациентов различных возрастных групп с учетом их биологического возраста, отражением которого является ССА.

В ряде клинических рекомендаций звучит необходимость оценки наличия ССА в рутинной клинической практике у пациентов пожилого и старческого возраста, относительно предоперационного периода КШ четких критериев нет, что, вероятно, связано с отсутствием единого алгоритма выявления данного синдрома и особенностями ведения «хрупких» пациентов высокого риска. Несмотря на это, в

нескольких зарубежных исследованиях были выявлены корреляции между «хрупкостью» и высоким риском развития осложнений и неблагоприятных исходов в периоперационном и отдалённом периодах кардиохирургических вмешательств. Величина эффекта влияния, обнаруженная между многочисленными инструментами для верификации ССА и неблагоприятными исходами хирургического вмешательства, различается по данным ряда исследований в зависимости от периода, в котором проводится диагностика «хрупкости». Рядом ограничений также является разнородность изучаемых выборок по возрасту, полу, тяжести заболеваний, географическим и социально-экономическим особенностям. Данные предпосылки определили необходимость проведения настоящего исследования, одной из основных задач которого стала оценка распространенности преаестении и ССА с помощью различных диагностических подходов, таких как скрининговый опросник «Возраст не помеха» и многоступенчатый ДАРРСА. Кроме этого, опираясь на опыт зарубежных исследований, диагностику старческой астении осуществляли с применением опросника «PRISMA-7», критериев «хрупкости» Fried L. P., клинической шкалы «хрупкости» и модифицированного индекса «хрупкости» mFI-5.

В результате проведенного анализа, с учетом различных диагностических подходов, было выявлено, что распространённость ССА среди 387 пациентов с ИБС, госпитализированных в стационар для проведения первичного планового КШ, варьировала в широких пределах – от 19,1 до 71,6 %, преаестения встречалась не менее часто – от 15,0 до 58,2 %. Высокая доля пациентов со старческой астенией была обнаружена при использовании многоступенчатого ДАРРСА (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 %). Высокий уровень распространенности преаестении и ССА в изучаемой нами когорте пациентов с медианой возраста 65 [59–69] лет может быть ассоциирован с клинической тяжестью пациентов с ИБС и многососудистым поражением

коронарного русла, а также с использованием различных подходов к диагностике «хрупкости».

Следующей задачей исследования стало изучение ассоциаций между старческой астенией и факторами сердечно-сосудистого риска, а также клиническими характеристиками пациентов изучаемой выборки. В результате анализа было выявлено, что фенотип «хрупкого» пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла был представлен курящими мужчинами пожилого возраста с низким уровнем ФА, с длительным анамнезом АГ, с наличием перенесенного ранее ИМ и ЧКВ, ОНМК, проявлениями мультифокального атеросклероза и СД, наличием в анамнезе ЯБ желудка. Таким образом, согласно данным проведенного исследования, «хрупкие» пациенты обладают более высоким уровнем коморбидности, что вносит значительный вклад в оценку прогноза пациентов, нуждающихся в проведении планового кардиохирургического вмешательства.

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 ФА, что, несомненно, вызывает тревогу, так как малоподвижный образ жизни тесно связан с нарушением физической функции в первую очередь в пожилой когорте пациентов с различными ССЗ.

Взаимное потенцирование прогрессирующего течения за счет активации медиаторов воспаления позволяет рассматривать атеросклероз и ССА в качестве коморбидных патологических состояний. Ассоциация их с возрастом является

подтверждением теории «inflammageing» и открывает новые перспективы в диагностике, профилактике и лечении возраст-ассоциированных нозологий. Фармакологическое воздействие на общие звенья патогенеза атеросклероза и ССА в настоящее время является предметом научного поиска. Использование препаратов, блокирующих выработку медиаторов воспаления, в том числе моноклональных антител, имеет определенные перспективы, но ограничено ввиду малой доказательной базы. Исследования, посвященные изучению патофизиологических особенностей развития «хрупкости», позволят пролить свет на инновационные диагностические подходы к выявлению ССА и потенциальную эффективность противовоспалительных средств в снижении риска развития ССЗ и ССА у населения пожилого и старческого возраста. Несмотря на существование множества теорий старения, большинство ученых считают, что возрастные изменения в иммунной системе, известные как иммуностарение, и повышенная секреция цитокинов жировой тканью представляют собой основные причины «воспалительного старения». В связи с чем следующий раздел настоящего исследования был посвящен изучению ассоциаций между биологическими коррелятами воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования у пациентов с ИБС и патологическим старением организма.

При проведении статистического анализа было обнаружено, что старческая астения, выявленная с помощью различных диагностических подходов, у пациентов с ИБС в первую очередь ассоциируется с такими биомаркерами воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования, как ИЛ-1, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, МСР-1, ФНО- α , миостатин, кальцитонин, с учетом возраста пациентов с ИБС. В результате проведения логистического регрессионного анализа были не только подтверждены ранее выявленные ассоциации ССА с такими факторами риска, как более пожилой возраст, мужской пол, низкий уровень ФА, наличие в анамнезе АГ, ИМ, ОНМК, СД 2 типа, АБЦА, ЯБ желудка, но и не менее значимые ассоциации «хрупкости» с высоким уровнем таких биомаркеров воспаления и костно-мышечно-

жирового ремоделирования, как ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО- α , МСР-1, миостатин, в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

Отсутствие значимых различий в группах сравнения по остальным изучаемым в нашем исследовании биологическим маркерам может быть обусловлено рядом ограничивающих факторов, таких как небольшой объём и нозологические особенности изучаемой выборки, отсутствием «золотого» стандарта для диагностики ССА. При этом на сегодняшний день ни одно крупное исследование не проводило оценку роли такого спектра провоспалительных и костно-мышечно-жировых биомаркеров у пациентов с тяжелой ИБС и старческой астенией с учетом шести диагностических подходов к ее выявлению. Основная проблема в интерпретации полученных данных заключается в большом количестве факторов, которые потенциально могли повлиять на изменение изучаемых биологических маркеров среди «хрупких» пациентов с ИБС, в первую очередь тяжелый атеросклероз, СН, а также высокий уровень коморбидности. В связи с чем остается открытым вопрос, является ли воспаление непосредственной причиной сопутствующей патологии, или же оно представляет собой маркер старения, которое и лежит в основе всех патологических процессов, возникающих в организме человека. На наш взгляд, высокий уровень сывороточных про- и противовоспалительных факторов у пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов и ССА одновременно является триггером развития ассоциированных патологических состояний и реактивным маркером основной патологии.

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 и многососудистым поражением коронарного русла. Так, среди «хрупких» пациентов, скринированных с помощью опросника «Возраст не помеха», в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ, значительно чаще развивались пароксизмы ФП, СН с длительной

инотропной поддержкой, летальные исходы и 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. При этом индекс «хрупкости» mFI-5 позволил выявить значимые различия только по числу инфекционных осложнений в группах сравнения. Таким образом, «хрупкие» пациенты с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла подвержены более высокому риску развития осложнений и неблагоприятных исходов в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ, по данным проведенного анализа.

Согласно результатам исследования, вероятность наступления летального исхода в интра- и раннем послеоперационном периодах КШ возрастала при наличии у пациента в анамнезе СД 2 типа, ССА, выявленного с помощью опросников «Возраст не помеха» и «PRISMA-7», а также высокой концентрации С-реактивного белка, ИЛ-15, миостатина и низкой концентрации кальцитонина в сыворотке крови пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. При этом наиболее 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.

Результаты, полученные в ходе выполнения подисследования, показали, что «хрупкие» пациенты, подвергающиеся проведению КШ, имеют низкую ТФН. Применение ранней физической реабилитации у данной категории пациентов

безопасно и значимо снижает риск развития осложнений на госпитальном этапе наблюдения в сравнении с «хрупкими» пациентами из группы контроля.

Затем был проведен анализ конечных точек на отдаленных этапах наблюдения. При оценке частоты развития декомпенсации ХСН и АГ, пароксизмов ФП/ТП, клиники стенокардии, ИМ, ЧКВ у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла в течение года после планового КШ в зависимости от различных подходов к диагностике ССА не удалось установить статистически значимых различий в группах сравнения. Но было выявлено, что шансы госпитализации 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 в предоперационном периоде, как и на госпитальном этапе наблюдения.

В связи с тем, что одним из наиболее важных факторов, который мог повлиять на прогноз пациентов после кардиохирургического вмешательства, несомненно, является приверженность пациентов к рекомендованной медикаментозной терапии, одной из задач настоящего исследования стала оценка данного предиктора. Было

выявлено, что большинство пациентов изучаемой выборки регулярно принимали бета-адреноблокаторы – 82,2 %, статины – 84,6 % и ацетилсалициловую кислоту – 79,7 %. При проведении анализа приверженности к медикаментозной терапии пациентов с ИБС в зависимости от различных подходов к диагностике старческой астении в предоперационном периоде КШ было выявлено, что «хрупкие» пациенты с ИБС при использовании клинической шкалы «хрупкости» и индекса «хрупкости» mFI-5 имели даже более высокую приверженность к приему статинов в течение первого года после проведения кардиохирургического вмешательства в отличие от пациентов без ССА ($p = 0,036$, $p = 0,046$ соответственно), но ассоциаций между приверженностью пациентов к приему медикаментозной терапии и частыми госпитализациями в стационар, а также числом смертельных исходов выявлено не было.

Одним из заключительных фрагментов настоящего исследования стал анализ особенностей течения трехлетнего периода наблюдения. При оценке частоты развития декомпенсации ХСН и АГ, пароксизмов ФП/ТП, клиники стенокардии, ИМ, 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 было обнаружено, что шансы наступления смертельного исхода были выше в 3,539 раза при наличии в анамнезе СД 2 типа (95 % ДИ: 2,537–9,989, $p = 0,048$), ССА, установленного 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. 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».

Анализ приверженности к приему медикаментозной терапии пациентов с ИБС через три года после проведения планового КШ показал отрицательную динамику. Так, регулярно принимали бета-адреноблокаторы – 66,9 % (82,2 % – через год после КШ), статины – 74,8 % (84,6 %) и ацетилсалициловую кислоту – 67,8 % (79,7 %) пациентов. При этом значимых различий по приверженности к медикаментозной терапии пациентов с ИБС в течение трех лет после проведения кардиохирургического вмешательства в группах сравнения, полученных в зависимости от различных критериев диагностики «хрупкости», выявлено не было, ассоциаций между приверженностью пациентов к приему медикаментозной терапии и числом смертельных исходов установлено не было.

Последней, но не менее важной задачей исследования стало изучение особенностей течения преаестении и ССА у пациентов с ИБС в течение трех лет после проведения планового КШ с учетом шести диагностических подходов. 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.

Результаты настоящего исследования позволили не только выявить высокую частоту распространенности преаестении и ССА среди пациентов, подвергающихся КШ, но и представили портрет «хрупкого» пациента с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. Получены инновационные данные по уровню биологических коррелятов воспаления и костно-мышечно-жирового ремоделирования, подтверждающие важную роль сывороточных про- и противовоспалительных факторов, а также костно-мышечно-жировых биомаркеров

у пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов и ССА. Результаты проведенного исследования доказывают важную роль феномена «хрупкости» в структуре послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов как на раннем, так и на отдаленном этапе наблюдения в первую очередь за счет исходно высокого риска развития летального исхода. Ни одна из актуальных на сегодняшний день в кардиохирургии шкал стратификации риска не оценивает качественные особенности состояния организма, что значительно влияет на прогноз оперируемых пациентов. Результаты нашего исследования показали важную прогностическую роль ССА в отношении наступления летального исхода как на госпитальном этапе наблюдения, так и в течение года и трех лет после проведения КШ. Наиболее высокая чувствительность и специфичность в отношении прогнозирования смертельного исхода на госпитальном и в отдаленном периоде наблюдения КШ была получена для опросника «PRISMA-7», а также для повышенного уровня миостатина в сыворотке крови пациентов с ИБС в предоперационном периоде. Таким образом, учитывая тенденцию к росту распространенности «хрупкости» среди пациентов, нуждающихся в проведении кардиохирургического лечения, требуется разработка и внедрение в рутинную клиническую практику оценки биологического возраста пациентов с учетом традиционных шкал хирургического риска (EuroSCORE II и STS), а также профилактических мер в периоперационном периоде КШ с целью снижения показателей ранней и отдаленной послеоперационной смертности.

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 СОКРАЩЕНИЙ

АБЦА – атеросклероз брахиоцефальных артерий

АГ – артериальная гипертензия

АП – анаэробный порог

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БА – бронхиальная астма

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

ДАРРСА – диагностический алгоритм из российских рекомендаций по старческой астении

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИСА – индекс старческой астении

ИФА – иммуноферментный анализ

КАГ – коронароангиография

КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования

ККТ – комбинированная конечная точка

КПНТ – кардиопульмональный нагрузочный тест

КШ – коронарное шунтирование

КЭЭ – каротидная эндартерэктомия

ЛЖ – левый желудочек

ЛССА – легкая степень старческой астении
НПХ – начальные проявления «хрупкости»
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРБ – С-реактивный белок
ССА – синдром старческой астении
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
США – Соединенные Штаты Америки
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТФН – толерантность к физической нагрузке
УХ – умеренная «хрупкость»
ФА – физическая активность
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий
ХБ – хронический бронхит
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЯБ – язвенная болезнь

ADL – активность повседневной жизни

ВМР-2 – костный морфогенетический белок 2

FGF-21 – фактор роста фибробластов 21

FI – индекс «хрупкости»

FI-LAB – лабораторный индекс «хрупкости»

IADL – инструментальная активность в повседневной жизни

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

МСП-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1

MHR – многовариантное отношение рисков

MNA – минимальная оценка питания

P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа

PYD – пиридинолин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. – № 5. – С. 718–725.
2. 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.
3. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза / Г. А. Фадеев, Р. Г. Фатыхов, Н. А. Цибулькин [и др.] // Вестн. современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13. – № 6. – С. 62–67.
4. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах / Р. А. Гайфулин, А. Н. Сумин, С. В. Иванов, Л. С. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 2. – С. 6–18.
5. Интерлейкин 15 как биологический маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Алиева, Е. В. Резник, Н. В. Теплова [и др.] // РМЖ. – 2022. – № 9. – С. 17–21.
6. Исследование уровня цитокинов: ИФН-Г, ИЛ-29, ИЛ-28В, ФНО-А, ИЛ-10 в сыворотке крови у вич-положительных пациентов с цитомегаловирусной инфекцией [Электронный ресурс] / А. С. Кузнецов, М. А. Савичева, К. Д. Хон [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6–2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32290> (дата обращения: 19.02.2024).
7. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Рос. журн. гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46.

8. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2 / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Рос. журн. гериатрической медицины. – 2020. – № 2. – С. 115–130.
9. 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. – № 3. – С. 89–96.
10. Кривошапова, К. Е. Синдром старческой астении. Что нужно знать терапевту и кардиологу? / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, О. Л. Барбараш // Терапевт. архив. – 2020. – № 1. – С. 62–68.
11. 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. – № 13. – С. 48–55.
12. Михальчишин, Г. П. Сывороточная концентрация ИЛ-1 β у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени [Электронный ресурс] / Г. П. Михальчишин, П. Н. Боднар, Н. Н. Кобыляк // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 4 (11). – URL: <https://research-journal.org/archive/4-11-2013-april/serum-il-1b-concentrations-in-patients-with-diabetes-mellitus-type-2-and-nonalcoholic-fatty-liver-disease> (дата обращения: 19.02.2024).
13. Невежкина, Т. А. Уровень ИЛ-8, ИЛ-13 у женщин с папилломавирусной инфекцией [Электронный ресурс] / Т. А. Невежкина, С. В. Кныш, Е. А. Чагина // Медицинская иммунология. – 2017. – № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-il-8-il-13-u-zhenschin-s-papillomavirusnoy-infektsiey> (дата обращения: 20.02.2024).
14. Никитина, В. В. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений / В. В. Никитина, Н. Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 786–790.

15. Нуруллина, Г. М. Сывороточные уровни склеростина и катепсина К в оценке костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Г. М. Нуруллина, Г. И. Ахмадуллина // Проблемы эндокринологии. – 2018. – № 6. – С. 363–370.
16. Остапенко, В. С. Распространенность синдрома старческой астении и его взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы / В. С. Остапенко, Н. К. Рунихина, Н. В. Шарашкина // Рос. журн. гериатрической медицины. – 2020. – № 2. – С. 131–137.
17. Панков, И. О. Исследование интерлейкина-6 у пациентов с тяжелой травмой нижних конечностей, осложненных синдромом жировой эмболии [Электронный ресурс] / И. О. Панков, М. М. Габдуллин, А. Л. Емелин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24272>.
18. 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 [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – № 2. – С. 161–168.
19. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска / В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, Вл. С. Чулков [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2021. – Т. 26 (S3): 4278.
20. Петрушкина, А. А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации / А. А. Петрушкина, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – № 3. – С. 15–20.
21. Прогностическое значение определения уровня лептина при остеоартрозе / Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова [и др.] // Сибирский медицинский журн. – 2012. – № 8. – С. 66–69.

22. Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (промежуточный): 0419-2022-0002 / Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. №ГР 122012000364-5 / рук. О. Л. Барбараш; исполн.: В. В. Кашталап [и др.]. – Кемерово, 2023. – 280 с.
23. Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ / О. Н. Ткачёва, Н. М. Воробьёва, Ю. В. Котовская [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2020. – № 10: 3985.
24. Резниченко, Н. А. Показатели миостатина при стрессовом недержании мочи у женщин в постменопаузе / Н. А. Резниченко, Р. Р. Геворкян // Крымский журн. эксперим. и клин. медицины. – 2023. – № 1. – С. 40–41.
25. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика / Л. А. Бокерия, Д. М. Аронов, О. Л. Барбараш [и др.] // CardioСоматика. – 2016. – Т. 7 (3–4). – С. 5–7.
26. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, Н. А. Терентьева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 19. – С. 6–10.
27. Современный подход к стратификации риска кардиохирургических операций по шкалам EUROSCORE и EUROSCORE II / А. Н. Шонбин, Д. О. Быстров, А. С. Заволожин [и др.] // Экология человека. – 2012. – № 3. – С. 28–31.
28. Содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц различного сердечно-сосудистого риска / Л. В. Родионова, Н. Г. Плехова, Д. Ю. Богданов, Н. В. Захарчук // Тихоокеанский медицинский журн. – 2017. – № 4. – С. 77–82.

29. Способ послеоперационной физической реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования: пат. 2738571 Рос. Федерация: МПК А 61Н 1/00 / О. Л. Барбараш, С. А. Помешкина, Ю. А. Аргунова; заявитель и патентообладатель НИИ КПССЗ. – № 2020116036; заявл. 27.04.2020; опубл. 14.12.2020, Бюл. № 35.
30. Туев, А. В. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость / А. В. Туев, Н. С. Карпунина // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 6. – С. 551–554.
31. Холматов, П. К. Концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных циррозом печени [Электронный ресурс] / П. К. Холматов, Д. С. Додхоев, М. А. Хидиров // Вестник Авиценны. – 2013. – № 2 (55). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kontsentratsiya-interleykina-6-v-syvorotke-krovi-u-bolnyh-tsirrozom-pecheni> (дата обращения: 19.02.2024).
32. A cross-sectional study on the association between frailty and muscular performances in hospitalized elder patients with coronary artery disease / N. Zhang, W. L. Zhu, X. H. Liu [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2019. – Vol. 58 (4). – P. 265–269.
33. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults / J. J. García-González, C. García-Peña, F. Franco-Marina [et al.] // BMC Geriatr. – 2009. – Vol. 9. – P. 47.
34. Adding high-sensitivity C-reactive protein to frailty assessment to predict mortality and cardiovascular events in elderly inpatients with cardiovascular disease / S. M. Yao, P. P. Zheng, Y. H. Wan [et al.] // Exp. Gerontol. – 2021. – Vol. 146: 111235.
35. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity / J. Afilalo, S. Mottillo, M. J. Eisenberg [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2012. – Vol. 5 (2). – P. 222–228.

36. Adiponectin is expressed by skeletal muscle fibers and influences muscle phenotype and function / M. P. Krause, Y. Liu, V. Vu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol. 295 (1). – C203–C212.
37. Adiponectin isoforms are not associated with the severity of coronary atherosclerosis but with undiagnosed diabetes in patients affected by stable CAD / S. Rizza, F. Clementi, O. Porzio [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 19 (1). – P. 54–60.
38. Adiponectin isoforms in elderly patients with or without coronary artery disease / S. Rizza, F. Gigli, A. Galli [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2010. – Vol. 58 (4). – P. 702–706.
39. Administration of Interleukin-15 Peptide Improves Cardiac Function in a Mouse Model of Myocardial Infarction / K. Ameri, D. Bayardorj, R. Samurkashian [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 75 (1). – P. 98–102.
40. ADVANTAGE JA WP4 Group. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions / U. Junius-Walker, G. Onder, D. Soleymani [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 56. – P. 3–10.
41. Age- and gender-specific prevalence of frailty and its outcomes in the longevous population: the chinese longitudinal healthy longevity study / H. Y. Wang, X. Lv, J. Du [et al.] // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 1237.
42. Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans / S. Gangemi, G. Basile, D. Monti [et al.] // *Med. Inflamm.* – 2005. – P. 245–247.
43. Ali, T. Z. Modified Frailty Index Can Be Used to Predict Adverse Outcomes and Mortality after Lower Extremity Bypass Surgery / T. Z. Ali, E. B. Lehman, F. Aziz // *Ann. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 46. – P. 168–177.
44. An easy assessment of frailty at baseline independently predicts prognosis in very elderly patients with acute coronary syndromes / O. Alegre, F. Formiga, R. López-Palop [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2018. – Vol. 19. – P. 296–303.

45. An interleukin-18 polymorphism is associated with reduced serum concentrations and better physical functioning in older people / T. M. Frayling, S. Rafiq, A. Murray [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 62. – P. 73–78.
46. Analysis of alterations of serum inflammatory cytokines and fibrosis makers in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy and the risk factors / X. Li, X. Guo, Y. Chang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2022. – Vol. 14 (6). – P. 4097–4103.
47. Analysis of the Survey of Living Conditions and Welfare Needs of Korean Older Persons / K. H. Jung, O. Yang, Y. K. Lee [et al.] // Sejong, Korea: Korea Institute for Health and Social Affairs. – 2017. – Vol. 15. – P. 12–22.
48. Andreou, D. E. Atherosclerosis: an inflammatory disease / D. E. Andreou, I. Andreadou // *Pharmakeftiki.* – 2009. – Vol. 22. – P. 83–96.
49. Application of MFI-5 in severe complications and unfavorable outcomes after radical resection of colorectal cancer / L. Huang, Z. Li, M. Jian [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 307.
50. Assessing the Appropriateness of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Advanced Frailty: Use of Stroke and Bleeding Risk-Prediction Models / R. O'Caomh, E. Igras, A. Ramesh [et al.] // *J. Frailty Aging.* – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 46–52.
51. Association between coronary atherosclerosis and visceral adiposity index / Z. Bagyura, L. Kiss, Á. Lux [et al.] // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD.* – 2020. – Vol. 30 (5). – P. 796–803.
52. Association between frailty and the combination of physical activity level and sedentary behavior in older adults / V. D. da Silva, S. Tribess, J. Meneguci [et al.] // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 709.
53. Association between hypertension status and the screening test for frailty in elderly community-dwelling Japanese / Y. Koizumi, Y. Hamazaki, M. Okuro [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2013. – Vol. 36 (7). – P. 639–644.

54. Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors / R. G. Bastos-Barbosa, E. Ferriolli, E. B. Coelho [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25 (11). – P. 1156–1161.
55. Association of Monocyte Chemotactic Protein-1 and Dickkopf-1 with Body Composition and Physical Performance in Community-Dwelling Older Adults in Singapore / N. O. Afandy, H. S. Lock, L. Tay [et al.] // *J. Frailty Sarcopenia Falls.* – 2021. – Vol. 6 (1). – P. 25–31.
56. Associations between inflammation, cardiovascular biomarkers and incident frailty: the British Regional Heart Study / D. G. J. McKechnie, A. O. Papacosta, L. T. Lennon [et al.] // *Age Ageing.* – 2021. – Vol. 50 (6). – P. 1979–1987.
57. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty / A. B. Newman, J. S. Gottdiener, M. A. Mcburnie [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 56 (3). – P. 158–166.
58. Bandeen-Roche, K. Phenotype of frailty: characterization in the Women's Health and Aging Studies / K. Bandeen-Roche, Q. L. Xue, L. Ferrucci // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 61. – P. 262–266.
59. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis / H. J. M. Barnett, D. W. Taylor, R. B. Haynes [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325 (7). – P. 445–453.
60. Bone-muscle crosstalk: unraveling new therapeutic targets for osteoporosis / A. Picca, R. Calvani, E. Manes-Gravina [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2017. – Vol. 23 (41). – P. 6256–6263.
61. Bortz, W. The physics of frailty / W. Bortz // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1993. – Vol. 41. – P. 1004–1008.
62. Boyd, O. How is risk defined in high-risk surgical patient management? / O. Boyd, N. Jackson // *Critical. care.* – 2005. – Vol. 9 (4). – P. 390–396.
63. Bridging the gap between serum biomarkers and biomechanical tests in musculoskeletal ageing / G. Vicenti, I. Bortone, D. Bizzoca [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2020. – Vol. 34 (4 Suppl. 3). – P. 263–274.

64. Buchner, D. M. Preventing frail health / D. M. Buchner, E. H. Wagner // *Clin. Geriatr. Med.* – 1992. – Vol. 8. – P. 1–17.
65. Buta, B. J. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments / B. J. Buta // *Ageing Res. Rev.* – 2016. – Vol. 26. – P. 53–61.
66. Can a Simple Geriatric Assessment Predict the Outcome of TURP? / K. Eredics, C. Meyer, T. Gschliesser [et al.] // *Urol. Int.* – 2020. – Vol. 104 (5–6). – P. 367–372.
67. Cardiovascular risk factors and frailty in a cross-sectional study of older people: implications for prevention / T. Y. Wong, M. S. Massa, A. M. O’Halloran [et al.] // *Age Ageing.* – 2018. – Vol. 47 (5). – P. 714–720.
68. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men / S. E. Ramsay, D. S. Arianayagam, P. H. Whincup [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101 (8). – P. 616–622.
69. Carver, L. F. Successful Aging: Illness and Social Connections / L. F. Carver, R. Beamish, S. P. Phillips // *Geriatrics (Basel).* – 2018. – Vol. 3 (1): 3.
70. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty / J. Jylhava, T. Nevalainen, S. Marttila [et al.] // *Aging. Cell.* – 2013. – Vol. 12. – P. 388–397.
71. Chaudhary, M. Age and socioeconomic gradients in frailty among older adults in India / M. Chaudhary, R. Chowdhary // *J. Public Health.* – 2019. – Vol. 27 (5). – P. 675–685.
72. Chaudhary, M. Patterns of frailty and quality of life among older adults: comparative analysis using SAGE states of India / M. Chaudhary, P. Arokiasamy // *J. Popul. Ageing.* – 2019. – Vol. 12 (1). – P. 1–23.
73. Clegg, A. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review / A. Clegg, L. Rogers, J. Young // *Age and Ageing.* – 2015. – Vol. 44 (1). – P. 148–152.

74. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting / D. Reichart, S. Rosato, W. Nammas [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2018. – Vol. 54 (6). – P. 1102–1109.
75. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with three-vessel disease: two-year follow-up of the SYNTAX II study / P. W. Serruys, N. Kogame, Y. Katagiri [et al.] // *Euro Intervention.* – 2019. – Vol. 15 (3). – e244–e252.
76. Cognition is associated with peripheral immune molecules in healthy older adults: A Cross-Sectional Study / C. Serre-Miranda, S. Roque, N. C. Santos [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11: 2045.
77. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women / K. E. Ensrud, S. K. Ewing, S. Brent, C. Taylor // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168 (4). – P. 382–389.
78. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients / N. Ad, S. D. Holmes, J. Patel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102 (2). – P. 573–579.
79. Comparison of frail patients versus nonfrail patients ≥ 65 years of age undergoing percutaneous coronary intervention / S. M. Gharacholou, V. L. Roger, R. J. Lennon [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109 (11). – P. 1569–1575.
80. Comparison of Frailty Measures as Predictors of Outcomes After Orthopedic Surgery / Z. Cooper, S. Rogers, L. Ngo [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2016. – Vol. 64 (12). – P. 2464–2471.
81. Comparison of individual and composite radiographic markers of frailty in trauma / M. H. Lauerma, M. Raithel, J. Kufera [et al.] // *Injury.* – 2019. – Vol. 50 (1). – P. 149–155.
82. Comparison of procalcitonin, a potentially new inflammatory biomarker of frailty, to interleukin-6 and C-reactive protein among older Chinese hospitalized patients / Y. Yang, Q. Hao, J. H. Flaherty [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2018. – Vol. 30 (12). – P. 1459–1464.

83. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery / S. Sundermann, A. Dademasch, J. Praetorius [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 39 (1). – P. 33–37.
84. Compression of frailty in adults living with HIV / G. Guaraldi, D. Francesco, A. Malagoli [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 229.
85. Contribution of socioeconomic position over life to frailty differences in old age: comparison of life-course models in a French sample of 2350 old people / M. Herr, J-M. Robine, P. Aegerter [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25. – P. 674–680.
86. Coovadia, H. Reducing health inequalities in developing countries / H. Coovadia, I. Friedman; eds. R. Detels, M. Gulliford, Q. A. Karim, C. C. Tan // *Oxford Textbook of Global Public Health*. 6th ed. – Oxford University Press, 2015. – P. 127–139.
87. Correlation between plasma ZAG and adiponectin in older adults: gender modification and frailty specificity / Y. P. Lee, C. H. Chang, C. Y. Chen [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 442.
88. C-Reactive Protein and Frailty in the Elderly: A Literature Review / D. Velissaris, N. Pantzaris, I. Koniari [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2017. – Vol. 9 (6). – P. 461–465.
89. Cytokine serum profile in a group of Sicilian nonagenarians / M. Palmeri, G. Misiano, M. Malaguarnera [et al.] // *J. Immunoassay Immunochem.* – 2012. – Vol. 33. – P. 82–90.
90. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart / A. Hoshino, Y. Mita, Y. Okawa [et al.] // *Nat. Commun.* – 2013. – Vol. 4: 2308.
91. De Caterina, R. Inflammation and thrombosis – Testing the hypothesis with anti-inflammatory drug trials / De R. Caterina, E. D’Ugo, P. Libby // *Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 116. – P. 1012–1021.
92. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans / K. R. Short, M. L. Bigelow, J. Kahl [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 5618–5623.

93. Dent, E. Frailty measurement in research and clinical practice: a review / E. Dent, P. Kowal, E. O. Hoogendijk // *Eur. J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 31. – P. 3–10.
94. Development and validation of an inflammatory-frailty index for kidney transplantation / C. E. Haugen, A. Gross, N. M. Chu [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 76 (3). – P. 470–477.
95. Diagnostic reliability of the procalcitonin serum marker in septic frail patient / A. D. Romano, Lo A. Buglio, F. Bellanti [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2019. – Vol. 31 (5). – P. 727–732.
96. Direct versus calculated LDL cholesterol and C-reactive protein in cardiovascular disease risk assessment in the Framingham offspring study / H. Ikezaki, V. A. Fisher, E. Lim [et al.] // *Clin. Chem.* – 2019. – Vol. 65. – P. 1102–1114.
97. Dunne, M. J. Frailty assessment in thoracic surgery. *Interact* / M. J. Dunne, U. Abah, M. Scarci // *Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 667–670.
98. Editor's choice – frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the acute cardiovascular care association / D. M. Walker, C. P. Gale, G. Lip [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2018. – Vol. 7. – P. 176–193.
99. Effects of cardiac rehabilitation on physical function and exercise capacity in elderly cardiovascular patients with frailty / A. Ushijima, N. Morita, T. Hama [et al.] // *J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77 (4). – P. 424–431.
100. Effects of oral anticoagulant therapy in older medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective cohort observational study / M. Bo, Li F. Puma, M. Badinella Martini [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2017. – Vol. 29 (3). – P. 491–497.
101. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett, S. W. Mercer, M. Norbury [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380 (9836). – P. 37–43.
102. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology

- and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, De G. Backer, H. Gohlke [et al.] // [published correction appears in *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (17). – P. 2126]. *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (13). – P. 1635–1701.
103. Expression of interleukin-15 in mouse and human atherosclerotic lesions / D. Wuttge, P. Eriksson, A. Sirsjö [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159 (2). – P. 417–423.
104. Falls, frailty and osteoporosis in the elderly: a public health problem / B. Vellas, S. Gillette-Guyonnet, F. Nourashemi [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2000. – Vol. 21. – P. 608–613.
105. Feinberg, M. W. MicroRNA regulation of atherosclerosis / M. W. Feinberg, K. J. Moore // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 703–720.
106. Ferrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15 (9). – P. 505–522.
107. Fillenbaum, G. G. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire / G. G. Fillenbaum, M. A. Smyer // *J. Gerontol.* – 1981. – Vol. 36 (4). – P. 428–434.
108. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery / D. H. Lee, K. J. Buth, B. J. Martin [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121 (8). – P. 973–978.
109. Frailty and risk of falls, fractures and mortality in older women: study of osteoporotic fractures / K. E. Ensrud, S. C. Ewing, B. C. Taylor [et al.] // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 62 (7). – P. 744–751.
110. Frailty Among Older Adults With Acute Myocardial Infarction and Outcomes From Percutaneous Coronary Interventions / A. A. Damluji, J. Huang, K. Bandeen-Roche [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8 (17): e013686.
111. Frailty and bone health in European men / M. J. Cook, A. Oldroyd, S. R. Pye [et al.] // *Age Ageing.* – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 635–641.

112. Frailty and cardiovascular risk in community-dwelling elderly: a population-based study / N. A. Ricci, G. S. Pessoa, E. Ferriolli [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1677–1685.
113. Frailty and exercise training: how to provide best care after cardiac surgery or intervention for elder patients with valvular heart disease / E. Tamuleviciute-Prasciene, K. Drulyte, G. Jurenaite [et al.] // *BioMed Research International.* – 2018; 2018: 9849475.
114. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care / M. Singh, K. Alexander, V. L. Roger [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – Vol. 83. – P. 1146–1153.
115. Frailty and Mortality Outcomes in Cognitively Normal Older People: Sex Differences in a Population-Based Study / M. M. Bartley, Y. E. Geda, T. J. Christianson [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2016. – Vol. 64 (1). – P. 132–137.
116. Frailty and multimorbidity: Two related yet different concepts / P. Villacampa-Fernandez, E. Navarro-Pardo, J. J. Tarin [et al.] // *Maturitas.* – 2017. – Vol. 95. – P. 31–35.
117. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome / J. Sanchis, C. Bonanad, V. Ruiz [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 168 (5). – P. 784–791.
118. Frailty and Outcomes After Myocardial Infarction: Insights From the CONCORDANCE Registry / A. Patel, S. Goodman, A. T. Yan [et al.] // *Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7 (18): 009859.
119. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants / P. Hanlon, B. I. Nicholl, B. D. Jani [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2018. – Vol. 3 (7): e323–e332.
120. Frailty and sarcopenia: the potential role of an aged immune system / D. Wilson, T. Jackson, E. Sapey [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2017. – Vol. 36. – P. 1–10.
121. Frailty Assessment in Older Atrial Fibrillation Patients: A98 / S. Kim, S. Yoon, J. Choi [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2016. – Vol. 64. – P. 51–52.

122. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults / J. Afilalo, K. P. Alexander, M. J. Mack [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 747–762.
123. Frailty assessment instruments in heart failure: a systematic review / J. McDonagh, L. Martin, C. Ferguson [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2018. – Vol. 17. – P. 23–35.
124. Frailty assessment prior to thoracic surgery for lung or esophageal cancer: a feasibility study. Support / D. H. Hirpara, B. Kidane, P. Rogalla [et al.] // *Care Cancer.* – 2018. – Vol. 27 (4). – P. 1535–1540.
125. Frailty for surgeons: review of a national institute on aging conference on frailty for specialists / T. N. Robinson, J. D. Walston, N. E. Brummel [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2015. – Vol. 221. – P. 1083–1092.
126. Frailty in critical care medicine: a review / J. C. De Biasio, A. M. Mittel, A. L. Mueller [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2020. – Vol. 130. – P. 1462–1473.
127. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States / K. Bandeen-Roche, C. L. Seplaki, J. Huang [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 70 (11). – P. 1427–1434.
128. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality / P. M. Cawthon, L. M. Marshall, Y. Michael [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2007. – Vol. 55. – P. 1216–1223.
129. Frailty in older Mexican Americans / K. J. Ottenbacher, G. V. Ostir, K. M. Peek [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 1524–1531.
130. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors / J. A. Carneiro, R. R. Cardoso, M. S. Durães [et al.] // *Rev. Bras. Enferm.* – 2017. – Vol. 70 (4). – P. 747–752.
131. Frailty index and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a prospective cohort study / J. Fan, C. Yu, Y. Guo [et al.] // *Lancet Public. Health.* – 2020. – Vol. 5 (12): e650–e660.

132. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age / S. Sundermann, A. Dademasch, B. Seifert [et al.] // *Int. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 580–585.
133. Frailty is independently associated with 1-year mortality after hospitalization for acute heart failure / D. Costa, M. Aladio, C. A. Girado [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2018. – Vol. 21. – P. 103–106.
134. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction / N. Ekerstad, E. Swahn, M. Janzon [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124 (22). – P. 2397–2404.
135. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome / G. L. A. Salinas, S. M. Fernández, P. M. Izco [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 222. – P. 590–593.
136. Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 1,187,000 patients / M. Proietti, G. F. Romiti, V. Raparelli [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2022. – Vol. 79: 101652.
137. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study / M. Cesari, C. Leeuwenburgh, F. Lauretani [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 1142–1148.
138. Frailty syndrome in cardiovascular disease: clinical significance and research tools / I. Uchmanowicz, M. Lisiak, R. Wontor [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2015. – Vol. 14. – P. 303–309.
139. Frailty, lifestyle, genetics and dementia risk / D. D. Ward, J. M. Ranson, L. M. K. Wallace [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2022. – Vol. 93 (4). – P. 343–350.
140. Frailty, nutrition-related parameters and mortality across the adult age spectrum / K. Jayanama, O. Theou, J. M. Blodgett [et al.] // *BMC Medicine.* – 2018. – Vol. 16. – P. 188.

141. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative observational study / N. F. Woods, A. Z. LaCroix, S. L. Gray [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 1221–1230.
142. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using a mini nutritional assessment / M. J. Kaiser, J. M. Bauer, C. Ramsch [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2010. – Vol. 58 (9). – P. 1734–1738.
143. Fried, L. P. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 56. – P. 146–156.
144. Fried, L. P. The Cardiovascular Health Study: design and rationale / L. P. Fried // *Ann. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 1. – P. 263–276.
145. Gait speed and operative mortality in older adults following cardiac surgery / J. Afilalo, S. Kim, S. O'Brien [et al.] // *JAMA Cardiology.* – 2016. – Vol. 1 (3). – P. 314–321.
146. Gait Speed Is Not Associated with Vasogenic Shock or Cardiogenic Shock following Cardiac Surgery, but Is Associated with Increased Hospital Length of Stay / K. Clark, T. Leathers, D. Rotich [et al.] // *Crit. Care Res. Pract.* – 2018. – Vol. 23: 1538587.
147. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure / J. Heineke, M. Auger-Messier, J. Xu [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121 (3). – P. 419–425.
148. Gladyshev, V. N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes / V. N. Gladyshev // *Aging Cell.* – 2016. – Vol. 15. – P. 594–602.
149. Global Incidence of Frailty and Pre frailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Ofori-Asenso, K. L. Chin, M. Mazidi [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2 (8): e198398.
150. Gordon, E. H. Differences in frailty in older men and women / E. H. Gordon, R. E. Hubbard // *Med. J. Aust.* – 2020. – Vol. 212 (4). – P. 183–188.

151. Guigoz, Y. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients / Y. Guigoz, J. P. Garry // *Facts. Res. Gerontol.* – 1994. – Vol. 4 (2). – P. 15–59.
152. Guigoz, Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature-What does it tell us? / Y. Guigoz // *J. Nutr. Health Aging.* – 2006. – Vol. 10. – P. 466–485.
153. Gurina, N. A. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district--the «Crystal» study / N. A. Gurina, E. V. Frolova, J. M. Degryse // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59 (6). – P. 980–988.
154. Gutierrez-Robledo, L. M. How to include the social factor for determining frailty? / L. M. Gutierrez-Robledo, J. A. Avila-Funes // *J. Frailty Aging.* – 2012. – Vol. 1. – P. 13–17.
155. Haider, S. Fulfillment of physical activity guidelines in the general population and frailty status in the elderly population. A correlation study of data from 11 European countries / S. Haider, I. Grabovac, T. E. Dorner // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2019. – Vol. 131 (11–12). – P. 288–293.
156. Hall, D. Association of frailty screening initiative with postoperative survival at 30, 180, and 365 days / D. Hall, S. Arya, K. Schmid // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152 (3). – P. 233–240.
157. Hamano, J. Prevalence and characteristics of patients being at risk of deteriorating and dying in primary care / J. Hamano, A. Oishi, Y. Kizawa // *J. Pain Symptom Manage.* – 2019. – Vol. 57 (2). – P. 266–272.e1.
158. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
159. Harvey, J. A. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review / J. A. Harvey, S. F. Chastin, D. A. Skelton // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2013. – Vol. 10 (12). – P. 6645–6661.
160. High circulating adiponectin levels predict decreased muscle strength among older adults aged 70 years and over: a prospective cohort study / C. Huang, Y. Tomata, M.

- Kakizaki [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 25 (6). – P. 594–601.
161. High serum adiponectin levels predict incident falls among middle-aged and older adults: a prospective cohort study / C. Huang, H. Momma, K. Niu [et al.] // *Age Ageing.* – 2016. – Vol. 45 (3). – P. 366–371.
162. High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older nondisabled persons: the In Chianti study / S. Volpato, A. Ble, E. J. Metter [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2008. – Vol. 56 (4). – P. 621–629.
163. Hogan, D. B. Models, definitions, and criteria of frailty / D. B. Hogan, C. MacKnight, H. Bergman // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2003. – Vol. 15. – P. 3–29.
164. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery / I. Waite, R. Deshpande, M. Baghai [et al.] // *J. Cardiothor. Surg.* – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 91.
165. Hubbard, R. E. Erythropoietin and anemia in aging and frailty / R. E. Hubbard, M. Sinead O'Mahony, K. W. Woodhouse // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2008. – Vol. 56. – P. 2164–2165.
166. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation / B. Léger, W. Derave, K. De Bock [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2008. – Vol. 11 (1). – P. 163–175.
167. Hypothesis of Long-Term Outcome after Coronary Revascularization in Japanese Patients Compared to Multiethnic Groups in the US / T. Inohara, S. Kohsaka, M. Goto [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (5): 0128252.
168. IL-13 and IL-33 Serum Levels Are Increased in Systemic Sclerosis Patients With Interstitial Lung Disease / A. G. Versace, A. Bitto, C. Ioppolo [et al.] // *Front. Med.* – 2022. – Vol. 9: 825567.
169. IMAGE-HF Study Investigators. Atrial fibrillation, cognitive impairment, frailty and disability in older heart failure patients / G. Pulignano, Del D. Sindaco, M. D. Tinti [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2016. – Vol. 17 (8). – P. 616–623.

170. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study / R. Murali-Krishnan, J. Iqbal, R. Rowe [et al.] // *Open Heart*. – 2015. – Vol. 2: 000294.
171. Increased circulating FGF21 level predicts the burden of metabolic demands and risk of vascular diseases in adults with type 2 diabetes / Z. Liu, Y. Peng, S. Li [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2023. – Vol. 23. – P. 272.
172. Increased frailty in people with osteoarthritis and rheumatoid arthritis and the influence of co-morbidity: an analysis of the UK Biobank cohort / M. J. Cook, S. M. M. Verstappen, M. Lunt // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2022. – Vol. 74 (12). – P. 1989–1996.
173. Increased plasma myostatin in heart failure / D. Gruson, S. A. Ahn, J. M. Ketelslegers, M. F. Rousseau // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (7). – P. 734–736.
174. Inflammaging and 'garb-aging' / C. Franceschi, P. Garagnani, G. Vitale [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 28 (3). – P. 199–212.
175. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence / C. Franceschi, B. Bonaf, S. Valensin [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 908. – P. 244–254.
176. Inflammation and cell-to-cell communication, two related aspects in frailty / O. Pansarasa, M. C. Mimmi, A. Davin [et al.] // *Immun. Ageing*. – 2022. – Vol. 19 (1). – P. 49.
177. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby, Y. Okamoto, V. Z. Rocha, E. Folco // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 213–220.
178. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly / M. De Martinis, C. Franceschi, D. Monti, L. Ginaldi // *Exp. Mol. Pathol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 219–227.
179. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease / P. Soysal, F. Arik, L. Smith [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 216. – P. 55–64.

180. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease / H. Li, K. Sun, R. Zhao [et al.] // *Front. Biosci. (Scholar Edition)*. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 185–196.
181. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study / M. Cesari, B. W. Penninx, M. Pahor [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 59 (3). – P. 242–248.
182. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty «cytokinome» at its core / E. Marzetti, A. Picca, F. Marini [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2019. – Vol. 122. – P. 129–138.
183. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review / B. J. Jefferis, O. Papacosta, C. G. Owen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 217 (1). – P. 227–233.
184. Interleukin-15 administration improves diaphragm muscle pathology and function in dystrophic mdx mice / L. J. Harcourt, A. G. Holmes, P. Gregorevic [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 166. – P. 1131–1141.
185. Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats / N. Carbó, J. López-Soriano, P. Costelli [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 83. – P. 526–531.
186. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure / M. Valentova, S. von Haehling, J. Bauditz [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 1684–1691.
187. Jaiswal, S. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease / S. Jaiswal, P. Libby // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17 (3). – P. 137–144.
188. Jones, D. M. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric / D. M. Jones, X. Song, K. Rockwood // *Am. Geriatric Soc.* – 2004. – Vol. 52. – P. 1929–1933.
189. Kaplan, S. J. Association of Radiologic Indicators of Frailty With 1-Year Mortality in Older Trauma Patients Opportunistic Screening for Sarcopenia and Osteopenia /

- S. J. Kaplan, S. Arbabi, N. T. Pham // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152 (2). – P. 164–604.
190. Ketelhuth, D. F. J. Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis / D. F. J. Ketelhuth, K. Hansson [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 668–678.
191. Khatib, J. Utility of DXA screening for diagnosis of osteoporosis in US veterans aged 70 years and older / J. Khatib, K. Stout, A. R. Gosmanov // *J. Investig. Med.* – 2018. – Vol. 66 (2). – P. 298–303.
192. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Am. J. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.
193. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Nature.* – 2011. – Vol. 473. – P. 317–325.
194. Lorenzo-López, L. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review / L. Lorenzo-López, A. Maseda, C. L. De Labra Regueiro-Folgueira // *BMC Geriatrics.* – 2017. – Vol. 17. – P. 108.
195. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis / C. Wilkinson, O. Todd, A. Clegg [et al.] // *Age Ageing.* – 2018. – Vol. 48 (2). – P. 196–203.
196. Mann, D. L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited / D. L. Mann // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116. – P. 1254–1268.
197. Marital status and risk of physical frailty: a systematic review and meta-analysis / G. Kojima, K. Walters, S. Iliffe [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 322–330.
198. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis / M. Wang, S. H. Kim, R. E. Monticone [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65. – P. 698–703.
199. McIsaac, D. I. Association of frailty and 1-year postoperative mortality following major elective noncardiac surgery: a population-based cohort study / D. I. McIsaac, G. L. Bryson, C. van Walraven // *JAMA Surg.* – 2016. – Vol. 151. – P. 538–545.

200. McIsaac, D. I. Frailty for perioperative clinicians: a narrative review / D. I. McIsaac, D. B. MacDonald, S. D. Aucoin // *Anesth. Analg.* – 2020. – Vol. 130. – P. 1450–1460.
201. Mitnitski, A. B. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / A. B. Mitnitski, A. J. Mogilner, K. Rockwood // *Sci. World J.* – 2001. – Vol. 1. – P. 323–336.
202. Mitnitski, A. B. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data / A. B. Mitnitski, X. Song, K. Rockwood // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 59 (6): M627-32.
203. Modified frailty index predicts postoperative outcomes of spontaneous intracerebral hemorrhage / Y. Imaoka, T. Kawano, A. Hashiguchi [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 175. – P. 137–143.
204. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis / European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337 (8752). – P. 1235–1243.
205. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project) / R. Bernabei, F. Landi, R. Calvani [et al.] // *BMJ.* – 2022. – Vol. 377: e068788.
206. Myokines as biomarkers of frailty and cardiovascular disease risk in females / K. F. Borek, C. J. Oldfield, J. L. Hay [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2020. – Vol. 133: 110859.
207. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting / A. Breitbart, M. Auger-Messier, J. D. Molkenin, J. Heineke // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 300 (6). – P. H1973–H1982.
208. Myostatin inhibition enhances the effects of exercise on performance and metabolic outcomes in aged mice / N. K. LeBrasseur, T. M. Schelhorn, B. L. Bernardo [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 64 (9). – P. 940–948.

209. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis / A. Warnatsch, M. Ioannou, Q. Wang [et al.] // *Science*. – 2015. – Vol. 349. – P. 316–320.
210. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: a link with inflammaging / F. Dall'Olio, V. Vanhooren, C. C. Chen [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2013. – Vol. 12. – P. 685–698.
211. Nguyen, T. A review of frailty in developing countries / T. Nguyen, R. G. Cumming, S. N. Hilmer // *J. Nutr. Health Aging*. – 2015. – Vol. 19 (9). – P. 941–946.
212. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals / P. Duewell, H. Kono, K. J. Rayner [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 464. – P. 1357–1361.
213. Nutritional status according to the mini nutrition assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship / J. Bollwein, D. Volkert, R. Diekmann [et al.] // *J. Nutr. Health Aging*. – 2013. – Vol. 17 (4). – P. 351–356.
214. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / T. M. Powell-Wiley, P. Poirier, L. E. Burke [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (21): e984-e1010.
215. Oliveira, M. R. M. Nutritional status and functional capacity of hospitalized elderly / M. R. M. Oliveira, K. C. P. Fogaça // *Nutr. J.* – 2009. – Vol. 8. – P. 54.
216. Oremek, G. Total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (total P1NP) as a bone metastasis marker in gynecological carcinomas / G. Oremek, H. Sauer-Eppel, M. Klepzig // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27 (4A). – P. 1961–1962.
217. Os 27-05 Frailty Assessment in Older Atrial Fibrillation Patients / S. W. Kim, J. Y. Choi, M. G. Kang [et al.] // *J. Hypertension*. – 2016. – Vol. 34: e250.
218. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health / M. J. Ormsbee, C. M. Prado, J. Z. Ilich [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2014. – Vol. 5 (3). – P. 183–192.

219. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders / L. S. Quinn, B. G. Anderson, R. H. Drivdahl [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2002. – Vol. 280. – P. 55–63.
220. Phan, H. M. Frailty, inflammation, and cardiovascular disease: evidence of a connection / H. M. Phan, J. S. Alpert, M. Fain // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2008. – Vol. 17 (2). – P. 101–107.
221. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass / J. S. Lee, T. W. Auyeung, J. Leung [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* – 2011. – Vol. 15 (10). – P. 857–862.
222. Physical frailty, adherence to ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study / L. Chen, X. Li, Y. Lv [et al.] // *Age Ageing.* – 2023. – Vol. 52 (1): afac311.
223. PINK1-parkin-mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury / W. Wu, H. Xu, Z. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10: 0132499.
224. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty / K. Darvin, A. Randolph, S. Ovalles [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 69. – P. 182–186.
225. Predictive validity of PRISMA-7 as a screening instrument for frailty in a hospital setting / S. Hoffmann, A. Wiben, M. Kruse [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10 (10): e038768.
226. Predictive value of 5-Factor modified frailty index in Oncologic and benign hysterectomies / C. E. Hermann, N. C. Koelper, L. Andriani [et al.] // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2022. – Vol. 43: 101063.
227. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study / G. Sergi, N. Veronese, L. Fontana [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65 (10). – P. 976–983.

228. Prevalence of fragility and low walking speed in people aged 65 and over: implications for primary health care / M. V. Castell, M. Sanchez, J. Keipo [et al.] // BMC Fam. Pract. – 2013. – Vol. 14 (86).
229. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / D. D. Siriwardhana, S. Hardoon, G. Rait [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8 (3): e018195.
230. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R. M. Collard, H. Boter, R. A. Schoevers [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2012. – Vol. 60 (8). – P. 1487–1492.
231. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries / B. Santos-Eggimann, P. Cuénoud, J. Spagnoli [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2009. – Vol. 64 (6). – P. 675–681.
232. Prognostic Value of Frailty for Older Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies / X. Wang, C. Zhou, Y. Li [et al.] // Biomed Res. Int. – 2018; 2018: 8739058.
233. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases / M. Michaud, L. Balardy, G. Moulis [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2013. – Vol. 14 (12). – P. 877–882.
234. Prospective cohort study of elderly patients with coronary artery disease: impact of frailty on quality of life and outcome / S. Qayyum, J. A. Rossington, R. Chelliah [et al.] // Open Heart. – 2020. – Vol. 7 (2): e001314.
235. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients / T. Constans, Y. Bacq, J. F. Brechot [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 1992. – Vol. 40 (3). – P. 263–268.
236. Puts, M. T. E. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases / M. T. E. Puts, P. Lips, D. J. H. Deeg // J. Am. Geriatr. Soc. – 2005. – Vol. 53. – P. 40–47.

237. Qiu, X. Circulating Levels of IL-13, TGF- β 1, and Periostin as Potential Biomarker for Coronary Artery Disease with Acute Heart Failure / X. Qiu, F. Ma, H. Zhang // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2021. – Vol. 8: 1690421.
238. Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis / T. F. Crocker, L. Brown, A. Clegg [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2019. – Vol. 28 (8). – P. 2041–2056.
239. Raïche, M. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities / M. Raïche, R. Hébert, M. F. Dubois // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2008. – Vol. 47. – P. 9–18.
240. Rajabali, N. Assessment and Utility of Frailty Measures in Critical Illness, Cardiology, and Cardiac Surgery / N. Rajabali, D. Rolfson, S. M. Bagshaw // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 1157–1165.
241. Reappraising the role of inflammation in heart failure / L. Adamo, C. Rocha-Resende, S. D. Prabhu, D. L. Mann // *Nature Rev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17 (5). – P. 269–285.
242. Reducing prognostic uncertainty in older patients with a checklist for use in emergency departments: a prospective validation study / M. Cardona, M. O'Sullivan, E. T. Lewis [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 76. – P. 169–174.
243. Relationship between oral health and physical frailty in patients with cardiovascular disease / M. Ogawa, S. Satomi-Kobayashi, N. Yoshida [et al.] // *J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77 (2). – P. 131–138.
244. Reliability and Concurrent Validity of Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): A Systematic Review / X. D. Keating, K. Zhou, X. Liu [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2019. – Vol. 16 (21): 4128.
245. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis / N. Veronese, E. Cereda, B. Stubbs [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2017. – Vol. 35. – P. 63–73.

246. Rockwood, K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / K. Rockwood // *Can. Med. Assoc. J.* – 2005. – Vol. 173 (5). – P. 489–495.
247. Role of frailty in patients with cardiovascular disease / J. Afilalo, S. Karunanathan, M. J. Eisenberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103 (11). – P. 1616–1621.
248. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis / M. P. Doyle, P. Indraratna, D. T. Tardo [et al.] // *Eur. J. Prevent. Cardiol.* – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 36–45.
249. Savva, G. M. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population / G. M. Savva, O. A. Donoghue, F. Horgan // *J. Gerontology.* – 2013. – Vol. 68 (4). – P. 441–446.
250. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men / T. Y. Warren, V. Barry, S. P. Hooker [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – Vol. 42 (5). – P. 879–885.
251. Serum BMP-2 and BMP-4 levels and their relationship with disease activity in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / A. E. Özdemirel, S. C. Güven, Z. Sarı Sürmeli [et al.] // *Arch. Rheumatol.* – 2022. – Vol. 37 (3). – P. 466–474.
252. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, community-living elderly / F. Landi, A. Russo, M. Pahor [et al.] // *Gerontology.* – 2008. – Vol. 54. – P. 71–78.
253. Serum interleukin-15 concentration in patients with essential hypertension / M. Kaibe, M. Ohishi, N. Ito [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18 (8). – P. 1019–1025.
254. Serum interleukin-18 levels are associated with physical activity in Japanese men / K. Oda, N. Miyatake, N. Sakano [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8: e81497.
255. Serum Midkine and Osteopontin Levels as Diagnostic Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma / H. Hodeib, O. ELshora, A. Selim [et al.] // *Electron. Physician.* – 2017. – Vol. 9 (1). – P. 3492–3498.

256. Serum Myostatin and IGF-1 as Gender-Specific Biomarkers of Frailty and Low Muscle Mass in Community-Dwelling Older Adults / J. Chew, L. Tay, J. P. Lim [et al.] // *J. Nutr. Health Aging*. – 2019. – Vol. 23 (10). – P. 979–986.
257. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis / E. H. Gordon, N. M. Peel, M. Samanta [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2017. – Vol. 89. – P. 30–40.
258. Sex differences in mortality among older frail Mexican Americans / I. M. Berges, J. E. Graham, G. V. Ostir [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2009. – Vol. 18 (10). – P. 1647–1651.
259. Skeletal muscle alterations are exacerbated in heart failure with reduced compared with preserved ejection fraction: mediated by circulating cytokines? / M. Seiler, T. S. Bowen, N. Rolim [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9 (9): e003027.
260. Socioeconomic inequalities in frailty among older adults in six low- and middle-income countries: Results from the WHO Study on global AGEing and adult health (SAGE) / E. O. Hoogendijk, J. J. M. Rijnhart, P. Kowal [et al.] // *Maturitas*. – 2018. – Vol. 115. – P. 56–63.
261. Socioeconomic inequalities in frailty and frailty components among community-dwelling older citizens / C. B. Franse, van A. Grieken, L. Qin [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (11): e0187946.
262. Standard laboratory tests to identify older adults at increased risk of death / S. E. Howlett, M. Rockwood, A. Mitnitski, K. Rockwood // *BMC Medicine*. – 2014. – Vol. 12. – P. 171.
263. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes: The BARI-2D Trial / F. Ikeno, M. M. Brooks, K. Nakagawa [et al.] // *JACC*. – 2017. – Vol. 69 (4). – P. 395–403.
264. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men / B. A. Mohr, S. Bhasin, V. Kupelian [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2007. – Vol. 55. – P. 548–555.
265. The 5-factor modified Frailty Index (mFI-5) predicts adverse outcomes after elective Anterior Lumbar Interbody Fusion (ALIF) / N. P. Patel, F. Elali, D. Coban [et al.] // *N. Am. Spine Soc. J.* – 2022. – Vol. 13: 100189.

266. The 5-factor modified frailty index as a predictor of 30-day complications in pressure ulcer repair / J. Luo, G. C. Carter, J. P. Agarwal [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2021. – Vol. 265. – P. 21–26.
267. The acute inflammatory response after trauma is heightened by frailty: A prospective evaluation of inflammatory and endocrine system alterations in frailty / J. Palmer, V. Pandit, M. Zeeshan [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2019. – Vol. 87 (1). – P. 54–60.
268. The AIM2 inflammasome: A novel biomarker and target in cardiovascular disease / L. Du, X. Wang, S. Chen [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2022. – Vol. 186: 106533.
269. The Assessment of Interleukin-18 on the Risk of Coronary Heart Disease / W. Sun, Y. Han, S. Yang [et al.] // *Med. Chem.* – 2020. – Vol. 16 (5). – P. 626–634.
270. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts / J. Blodgett, O. Theou, S. Kirkland [et al.] // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 80 (2). – P. 187–191.
271. The Association of Frailty With In-Hospital Bleeding Among Older Adults With Acute Myocardial Infarction: Insights From the ACTION Registry / J. A. Dodson, J. S. Hochman, M. T. Roe [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2018. – Vol. 11 (22). – P. 2287–2296.
272. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men / A. Tajar, D. M. Lee, S. R. Pye [et al.] // *Age Ageing.* – 2013. – Vol. 42. – P. 352–359.
273. The Edmonton frail scale improves the prediction of 30-day mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery: a prospective observational study / P. Amabili, A. Wozolek, I. Noirot [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2019. – Vol. 33. – P. 945–952.
274. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study / M. C. Lefebvre, M. St-Onge, M. Glazer-Cavanagh [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32 (2). – P. 169–176.

275. The effect of n-3 fatty acids on bone biomarkers in Iranian postmenopausal osteoporotic women: a randomized clinical trial / P. Salari Sharif, M. Asalforoush, F. Ameri [et al.] // *Age (Dordrecht)*. – 2010. – Vol. 32 (2). – P. 179–186.
276. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals / C. Rodríguez-Pascual, E. Paredes-Galán, A. I. Ferrero-Martínez [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 236. – P. 296–303.
277. The identification of frail older adults in primary care: comparing the accuracy of five simple instruments / E. O. Hoogendijk, H. E. van der Horst, D. J. H. Deeg [et al.] // *Age Ageing*. – 2013. – Vol. 42 (2). – P. 262–265.
278. The impact of frailty on functional survival in patients 1 year after cardiac surgery / J. Lytwyn, A. N. Stammers, D. S. Kehler [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 154 (6). – P. 1990–1999.
279. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation / V. Perera, B. V. Bajorek, S. Matthews [et al.] // *Age Ageing*. – 2009. – Vol. 38 (2). – P. 156–162.
280. The origins of age-related proinflammatory state / L. Ferrucci, A. Corsi, F. Lauretani [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105. – P. 2294–2299.
281. The prevalence and characteristics of frailty by frailty phenotype in rural Tanzania / E. G. Lewis, S. Coles, K. Howorth [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 283.
282. The prevalence and correlates of frailty in urban and rural populations in Latin America, China, and India: a 10/66 population based survey / J. J. R. Llibre, A. M. Prina, D. Acosta [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2018. – Vol. 19 (4). – P. 287–295.
283. The prevalence of frailty and its relationship with sociodemographic factors, regional healthcare disparities, and healthcare utilization in the aging population across India / S. Singhal, S. Singh, G. C. Dewangan [et al.] // *Aging Med. (Milton)*. – 2023. – Vol. 6 (3). – P. 212–221.

284. The Relationship between Anemia, Hemoglobin Concentration and Frailty in Brazilian Older Adults / L. Pires Corona, F. C. Drumond Andrade, Y. A. de Oliveira Duarte [et al.] // *J. Nutr. Health Aging*. – 2015. – Vol. 19 (9). – P. 935–940.
285. Transitions between frailty states among community-living older persons / T. M. Gill, E. A. Gahbauer, H. G. Allore, L. Han // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 418–423.
286. Understanding frailty, functional health and disability among older persons in India: a decomposition analysis of gender and place of resident / A. Anand, T. S. Syamala, M. K. Sk [et al.] // *J. Res. Health Sci.* – 2020. – Vol. 20 (3): e00484.
287. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care / L. Fried, L. Ferrucci, J. Darer [et al.] // *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 59 (3). – P. 255–263.
288. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis / M. O. J. Grootaert, M. Moulis, L. Roth [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2018. – Vol. 114. – P. 622–634.
289. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress / C. Matthews, I. Gorenne, S. Scott [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 156–164.
290. Veronese, N. Frailty as Cardiovascular Risk Factor (and Vice Versa) / N. Veronese // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1216. – P. 51–54.
291. Verschoor, C. P. Frailty is inversely related to age at menopause and elevated in women who have had a hysterectomy: an analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging / C. P. Verschoor, H. Tamim // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 74 (5). – P. 675–682.
292. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population / S. Shinkai, S. Watanabe, S. Kumagai [et al.] // *Age and Ageing*. – 2000. – Vol. 29 (5). – P. 441–446.
293. Walston, J. Research agenda for frailty in older adults: towards a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics

- Society / J. Walston, E. C. Hadley, L. Ferrucci // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – Vol. 54. – P. 991–1001.
294. Wan, H. *International Population Reports: An Aging World: 2015* / H. Wan, D. Goodkind, P. Kowal. – DC: U.S. Government Publishing Office, 2016. – 165 p.
295. Wang, X. Risk factors for frailty in older adults / X. Wang, J. Hu, D. Wu // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101 (34): e30169.
296. Which frailty scale for patients admitted via Emergency Department? A cohort study / E. T. Lewis, E. Dent, H. Alkhouri [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2019. – Vol. 80. – P. 104–114.
297. Zheng, J. IL-10, IL-18 Gene Polymorphisms Might Influence Predisposition to Coronary Artery Disease in East Asians: A Meta-Analysis / J. Zheng, T. Chen, H. Lin // *Immunol. Invest.* – 2021. – Vol. 50 (1). – P. 37–46.