

На правах рукописи

Паршикова Елена Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ СО СТОЙКИМ
ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, НЕ ПОЛУЧИВШИХ
РЕПЕРФУЗИОННУЮ ТЕРАПИЮ**

14.01.04 - Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань - 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Филиппов Евгений Владимирович**

Официальные оппоненты:

Марцевич Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела профилактической фармакотерапии

Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все еще остаются вопросы, связанные с ведением пациентов с острым коронарным синдромом и, в частности, с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В мире, согласно данным ВОЗ, ежегодно развивается около 7 000 000 ИМ. При этом, к 2030 году ожидается увеличение их количества до более чем 9 000 000 [ВОЗ, 2017]. Данные Росстата и статистического ежегодника Российской Федерации за 2019 год демонстрируют постепенное снижение заболеваемости и смертности от ИМ, которое, однако, является незначительным [Росстат, 2020]. В последние несколько десятилетий организация помощи пациентам с ОКС кардинально изменилась. Стандартом оказания медицинской помощи при ИМпST стала реперфузионная терапия: фармакоинвазивный подход (тромболизис с последующим проведением ЧКВ), первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболитическая терапия (ТЛТ) [Браунвальд Е., 2009]. Основные исследования, посвященные смертности и летальности от ИМпST, были проведены на рубеже 2010-х годов. С тех пор ситуация значительно изменилась, благодаря внедрению новых технологий, лекарственных препаратов, маршрутизации пациентов. Однако, в ряде регионов Российской Федерации летальность и смертность от ИМпST остается все еще достаточно высокой [Шляхто Е.В., и др., 2015]. Для этого имеется целый ряд причин, заключающийся в нестандартизированных подходах к ведению пациентов в различных медицинских организациях, неоправданном отказе от проведения реперфузионной терапии, скорости доставки пациента на специализированные койки и т.д. Различные социально-экономические и географические условия также могут менять подходы к ведению пациентов [Sanchis-Gomar F., et al., 2016; Mahesh P. K. B. et al., 2017]. Учитывая все это, необходимо изучение стратегий ведения пациентов с ИМпST, а также факторов, способствующих непроведению реперфузионной терапии. Также является актуальной оценка смертности от данного заболевания и факторов на нее влияющих с целью раз-

работки мероприятий, направленных на устранение недостатков медицинской помощи, которые существуют на сегодняшний день.

Цель исследования

Оценить предикторы смерти от всех причин и особенности ведения пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, для оптимизации тактики ведения.

Задачи исследования

1. Изучить летальность и смертность от всех причин за 18 месяцев в зависимости от типа реперфузионной терапии.
2. Оценить недостатки медицинской помощи у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию.
3. Оценить предикторы непроведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ в зависимости от места проживания.
4. Оценить предикторы смерти от всех причин в течение 18 месяцев у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию.

Научная новизна работы

1. Впервые проведен комплексный анализ причин непроведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ. Показано, что наличие хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек ограничивало использование тромболитической и другой терапии у данной группы пациентов.
2. Установлены предикторы смерти от всех причин у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию. Их наличие у пациентов должно расцениваться как маркер такого неблагоприятного исхода, как смерть от всех причин. К ним относятся значительное повышение маркеров некроза миокарда и наличие хронической сердечной недостаточности.
3. Впервые оценена эффективность различных реперфузионных стратегий у пациентов с ИМпСТ на фоне внедрения современных технологий оказания медицинской помощи. Выявлено, что наиболее эффективной стратегией ведения таких пациентов для небольшого региона со значительной

долей населения старше трудоспособного возраста является фармакоинвазивный подход.

Теоретическая значимость работы

Исследование продемонстрировало факторы, ассоциированные с со смертностью от всех причин у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионной терапии. Это позволяет сформировать прогностическую шкалу, которая будет оценивать риск смерти пациентов при госпитализации в стационар с целью оптимизации их терапии. Кроме того, исследование дало возможность понять причины непроведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ при возможности оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Практическая значимость работы

Исследование позволило проследить летальность и смертность от всех причин у пациентов с ИМпСТ в настоящих социально-экономических условиях на фоне использования современных методов лечения. При этом оценена летальность в зависимости от типа реперфузионной терапии. Выявлены предикторы смертности от всех причин у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию. Также выявлены предикторы непроведения тромболитической терапии и в целом от реперфузионной терапии, что имеет важное практическое значение, поскольку требует коррекции программы снижения смертности от БСК и программ обучения кардиологов, терапевтов и врачей общей практики. Кроме того, необходима дополнительная оценка эффективности диспансерного наблюдения пациентов с ХСН, АГ, перенесенным ИМпСТ.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенного исследования опирается на тщательное изучение и глубокий анализ материала, а также статистическую обработку результатов с использованием как стандартных методик современной медицинской статистики, так и регрессионного анализа. Выводы и практические рекомендации базируются на результатах, которые были

получены в ходе исследования. Во время работы анализу был подвергнут достаточный объем отечественной и зарубежной литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. За 18 месяцев наблюдения наиболее низкая частота смерти от всех причин наблюдалась в группе пациентов с ИМпСТ в рамках фармакоинвазивного подхода (13,1%). Наиболее высокая смертность от всех причин за 18 месяцев наблюдалась в группе пациентов, не получивших реперфузионную терапию (42,3%). Во всех группах наблюдения в зависимости от стратегии реперфузионной терапии за 18 месяцев наблюдалось постепенное значимое увеличение смертности. В рамках госпитализации и впоследствии стратегиями, продемонстрировавшими, наиболее низкую летальность, являлись стратегия ЧКВ и фармакоинвазивного подхода. Терапия в стационаре у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, не оказывала влияния на риски смерти от всех причин в рамках 18-месячного периода наблюдения.

2. В 26,5% случаев при ИМпСТ причина непроведения реперфузионной терапии, по данным медицинской документации, не установлена. Предикторами непроведения реперфузионной терапии в исследовании являлись: прием статинов, наличие ХБП, наличие ХСН, проживание вне областного центра, длительность симптомов более 12 часов. Предикторами непроведения реперфузионной терапии у пациентов, проживающих вне областного центра, были: наличие ХСН в анамнезе, наличие АГ в анамнезе.

3. Предикторами смертности от всех причин за 18 месяцев у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионной терапии, являются: МВ КФК более 5 ВГН, ФВ ЛЖ менее 50%, терапия диуретиками до госпитализации, госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины и кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ

Минздрава России, в практику работы кардиологических отделений ГБУ РО ОККД, регионального сосудистого центра ГБУ РО ОКБ.

Апробация работы

Результаты исследований были доложены на научно-практической конференции «День тромбоза - 2020» (Рязань, 2020), Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2020), Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (Рязань, 2020), межкафедральном совещании кафедр поликлинической терапии и профилактической медицины, госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 статья в журнале, входящем в цитатно-аналитическую базу Scopus, 2 – в журналах, включенных ВАК при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 96 отечественных и 116 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 23 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование были: 1) возраст 18 лет и старше; 2) постоянное проживание на территории города Рязани и Рязанской области; 3) госпитализация по поводу ИМпСТ в период с 1 января 2018 г. по 30 декабря

2018 г. в первичное сосудистое отделение или региональный сосудистый центр Рязанской области. Критериев исключения на данном этапе исследования предусмотрено не было. В исследование включались все пациенты и ИМпСТ с 1 по 16 число каждого месяца на протяжении всего 2018 года. Всего было включено 848 пациентов. Исследование является регистровым, проспективным, открытым, нерандомизированным. Наблюдение за обследованными лицами и сбор конечных точек продолжались в течение 18 месяцев. Настоящие конечные точки получены на 01/10/2020 года, медиана наблюдения составила 20,8 [17,4;23,6] месяцев. За конечные точки была принята смерть от любых причин. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценка 30-дневной, 12-месячной и 18-месячной летальности от всех причин проводилась путем запроса фонда обязательного медицинского страхования, анализа медицинской карты амбулаторного больного и телефонного опроса пациентов и/или родственников пациента (в случае неясного исхода или необходимости выяснения терапии пациента после выписки из стационара). При телефонном опросе проводилось анкетирование, направленное на оценку причины неблагоприятного исхода.

При оценке реперфузионной терапии оценивалось время от первичного медицинского контакта до начала ТЛТ/ЧКВ, наличие ЭКГ-критериев ТЛТ, возможности трансфера пациента в течение 90 минут для проведения первич-

ного ЧКВ, наличие противопоказаний к ТЛТ/ЧКВ, заполнение ТЛТ-карты, ЧКВ-процедуры, записи о причинах непроведения реперфузии, этап проведения ТЛТ. Данные из медицинской карты стационарного больного анализировались и заносились в электронную базу данных. Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 365 и Statistica 18.0.

Описательная статистика представлена средними значениями, стандартными отклонениями средних ($M \pm m$) и медианой с межквартильным интервалом $Me (Q_{25}; Q_{75})$ при различных типах распределений. Распределение признаков оценивалось с помощью критериев Шапиро-Уилка, Лиллиефорса, Колмогорова-Смирнова. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось с помощью критерия хи-квадрат (Пирсон). Сравнение нескольких групп оценивалось по многомерному критерию Краскела-Уоллиса. Выявление взаимосвязей изучаемых признаков осуществлялось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции. Для построения моделей использовалась множественная логистическая регрессия с оценкой значимости и отношения шансов. Модель строилась на основании однофакторного регрессионного анализа, производилось включение факторов, имеющих значимые ассоциации с наступающим явлением. Во всех случаях статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

В исследование включались все пациенты и ИМпСТ с 1 по 16 число каждого месяца на протяжении всего 2018 года. Всего было включено 848 пациентов. Исследование является регистровым, проспективным, открытым, нерандомизированным. Средний возраст пациентов с ИМпСТ, включенных в исследование, составил $63,4 \pm 12,4$ лет. Лиц мужского пола было 64,3%, женского – 35,7%. В областном центре жили 55,0% пациентов (следует отметить, что там же находятся все ЧКВ-центры, и проживание в нем может быть ассоциировано с улучшением исходов за счет круглосуточного доступа к интервенционным технологиям). Вне областного центра проживало 45,0% исследуемых.

Наиболее распространенными факторами риска у пациентов с ИМпСТ были: артериальная гипертензия (49,2%), дислипидемия (46,2%) и курение (38,9%). Кроме того, отмечалась высокая частота ХСН (18,2%), СД 2 типа (17,0%), ИМ в анамнезе (14,0%), ЧКВ в анамнезе (10,2%), инсульта в анамнезе (7,4%), ФП (5,2%), анемии во время госпитализации (4,5%). Отмечается низкая частота периферического атеросклероза и ХБП, 3,3% и 1,8% соответственно.

При оценке лечения пациентов в течение последних 14 дней до индексного события выявлено, что ИАПФ и БРА принимали 33,9% исследуемых, статины – 31,0%, диуретики (включая тиазидные) – 26,1%, аспирин – 24,9%, нитраты – 12,9%, ББ – 12,2%, БКК – 10,4%, клопидогрель/тикагрелор – 9,8%. Празугрель до индексного события пациентам не назначался.

При оценке реперфузионной терапии ИМпСТ были получены следующие данные. Пациенты без реперфузионной терапии составили 21,7%. ТЛТ была проведена в 2,8% случаев. Фармакоинвазивный подход (ТЛТ+ЧКВ) был использован в 20,8% случаев, а частота первичного ЧКВ составила – 54,7%.

В ходе госпитализации у пациентов закономерно отмечались повышенные средние уровни кардиомаркеров (МВ КФК – $44,6 \pm 1,7$ Е/л, тропонин I $48,9 \pm 8,5$ нг/л). Средние уровни маркеров липидного спектра также были неоптимальными (ОХС – $5,14 \pm 1,6$ ммоль/л, ЛПНП – $2,08 \pm 1,1$ ммоль/л). Кроме того, отмечалась повышенная концентрация СРБ (выше 5 мг/мл) - $6,9 \pm 1,9$ мг/л. По данным ЭКГ в момент госпитализации в 45,6% случаев у пациентов был нижний ИМпСТ, а в 44,5% - передний ИМпСТ. По данным ЭхоКГ усредненные показатели ЛЖ и сократительная способность миокарда ЛЖ были не нарушены.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов в зависимости от типа реперфузии

В рамках исследования был проведен анализ факторов риска, клинического статуса и терапии до госпитализации пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии

Признак	ТЛТ (n=59)	ЧКВ (n=464)	ТЛТ+ЧКВ (n=176)	Без реперфузии (n=149)	Значимость (p)
Средний возраст, лет	64,3±9,3	62,9±13,1	63,4±12,9	63,3±10,4	0,112
Мужской пол, (%)	65,0	63,8	65,0	64,4	0,373
Курение, (%)	41,0	38,9	41,4	34,5	0,001
Артериальная гипертензия, (%)	49,0	52,0	41,1	50,0	0,091
Дислипидемия ¹ , (%)	40,0	46,0	52,8	41,0	0,040
Сахарный диабет 2 типа, (%)	15,6	17,0	17,4	17,0	0,243
ХБП, (%)	1,8	1,5	0,5	4,7	0,001
Периферический атеросклероз, (%)	0,0	2,0	8,1	3,0	<0,001
ФП, (%)	2,0	3,0	11,5	5,8	0,046
Анемия, (%)	4,1	4,1	5,5	4,6	0,065
ХСН, n (%)	20,0	16,5	15,7	25,5	0,032
Любой инсульт в анамнезе, (%)	6,9	5,4	12,9	7,5	0,037
ИМ в анамнезе, (%)	12,4	14,9	11,6	14,9	0,513
ЧКВ в анамнезе, (%)	9,5	11,0	8,2	10,0	0,396
КШ в анамнезе, (%)	1,6	3,9	2,9	2,6	0,187
Клинический статус при госпитализации					
САД	124±4,8	129±4,8	130±4,8	127±4,8	0,024
ДАД	74±4,8	77±4,8	73±4,8	75±4,8	0,282
ЧСС	78±4,8	77±4,8	80±4,8	79±4,8	0,394
Killip 1, (%)	55,0	61,0	40,9	54,0	0,011
Killip 2, (%)	26,7	22,0	37,8	28,0	0,037
Killip 3, (%)	11,0	9,8	12,6	10,6	0,046
Killip 4, (%)	7,7	3,7	17,3	7,9	0,028
Терапия до госпитализации					
Блокаторы РААС, (%)	35,7	30,2	40,2	37,0	0,044
ББ, (%)	12,5	11,4	14,1	12,7	0,113
Диуретики, (%)	15,7	29,0	18,1	30,4	0,039
БКК, (%)	9,8	11,1	8,3	10,8	0,298
Нитраты, (%)	12,9	8,9	51,3	14,0	0,001
Статины, (%)	29,4	30,0	25,8	40,9	0,014
Аспирин, (%)	23,6	24,9	25,1	25,1	0,857
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	8,4	9,8	10,0	10,0	0,196

¹ Дислипидемия определялась как уровень ОХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 1,8 ммоль/л

Различий в группах по полу и возрасту не было. Различия по многомерному критерию Краскела-Уоллиса в группах реперфузионной терапии отмечались по следующим признакам: курение в настоящий момент ($p=0,001$), дислипидемия ($p=0,040$), ХБП ($p=0,001$), периферический атеросклероз ($p<0,001$), фибрилляция предсердий ($p=0,046$), ХСН ($p=0,032$), наличие инсульта в анамнезе ($p=0,037$), средний уровень САД ($p=0,024$), классы сердечной недостаточности во время госпитализации ($p=0,049$), прием блокаторов РААС ($0,044$), диуретиков ($p=0,039$), статинов ($p=0,014$) и нитратов ($p=0,001$).

Отмечались тренды различий по анемиям ($p=0,065$) и артериальной гипертензии ($p=0,091$), однако, мощность исследования не позволила установить их значимость.

Оценка ассоциаций различных факторов с непроведением реперфузионной терапии у пациентов с ИМпST

С целью оценки наличия ассоциаций различных факторов с непроведением реперфузионной терапии был проведен корреляционный анализ в группах лиц, ее получивших и не получивших. Были отобраны факторы, которые могли оказывать влияние на принятие решения об отказе от терапии. Далее был проведен однофакторный анализ с оценкой отношения шансов.

Прием нитратов (ОШ 0,661, 95%ДИ 0,402-0,995) у пациентов был ассоциирован с проведением любого вида реперфузии. С другой стороны, прием статинов (ОШ 1,560, 95%ДИ 1,084-2,245), наличие у пациентов ХБП (ОШ 2,822, 95%ДИ 1,092-7,294) и ХСН (ОШ 1,557, 95%ДИ 1,027-2,360) был связан с непроведением реперфузионной терапии.

Оценка вероятности проведения ТЛТ по сравнению с отказом от ее проведения также была исследована в рамках первичного анализа. Выявлено, что прием нитратов (ОШ 0,229, 95%ДИ 0,135-0,389) и Killip 4 (ОШ 0,501, 95%ДИ 0,251-0,999) ассоциировались с проведением ТЛТ, в то время как прием диуретиков (ОШ 2,047, 95%ДИ 1,260-3,327), наличие ХСН (ОШ 1,720, 95%ДИ 1,040-2,847) или ХБП (ОШ 5,743, 95%ДИ 1,177-28,030) в анамнезе приводило к отказу от этого вида терапии.

Дополнительная оценка факторов непроведения реперфузионной терапии была проведена с целью оценки связи между местом проживания, временем от начала симптомов до госпитализации, наличием одного или нескольких коморбидных заболеваний. Данный анализ продемонстрировал, что проживание в областном центре является фактором, ассоциирующимся с проведением реперфузионной терапии (ОШ 0,344, 95%ДИ 0,237-0,498). В случае проживания пациента в области шансы получить адекватную реперфузию снижались (ОШ 2,911, 95%ДИ 2,006-4,222). Следует отметить, что время также играло существенную роль в принятии решения о проведении данной терапии. При этом, шансы получить любой вид реперфузии в течение 24 часов были выше, чем в первые 12 часов (ОШ 0,031, 95% ДИ 0,019-0,050 против ОШ 0,309, 95% ДИ 0,215-0,444 соответственно, $p < 0,01$). Длительность симптомов более 12 часов снижала шансы реперфузионной терапии (ОШ 3,240, 95%ДИ 2,252-4,662).

При оценке влияния коморбидности на решение о терапии было выявлено, что 2 сопутствующих заболевания повышали вероятность непроведения реперфузии (ОШ 1,479, 95%ДИ 1,007-2,173). При этом наличие 3 и более заболеваний никак не влияло на это решение (ОШ 1,143, 95%ДИ 0,661-1,977).

Дополнительный анализ оценки шансов проведения и непроведения ТЛТ продемонстрировал, что проживание в областном центре (ОШ 1,653, 95%ДИ 1,049-2,605), симптомы более 12 часов (ОШ 1,677, 95%ДИ 1,108-2,539), наличие 2 коморбидных заболеваний (ОШ 1,593, 95%ДИ 1,007-2,520) ассоциировались с отказом от ТЛТ. Проживание вне областного центра (ОШ 0,605, 95%ДИ 0,384-0,953), симптомы до 12 (ОШ 0,596, 95%ДИ 0,394-0,902) и до 24 часов (ОШ 0,046, 95%ДИ 0,025-0,083), а также отсутствие коморбидной патологии (ОШ 0,199, 95%ДИ 0,058-0,677) были связаны с более высокими шансами на проведение ТЛТ.

Оценка реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ

В подисследование было включено 113 пациентов, соответствующих критериям включения, что составило 8,7% всех пациентов, госпитализированных с ИМпСТ в первые 24 часа и не получивших реперфузионную терапию. В

исследование было включено 56,6% лиц мужского пола, средний возраст составил – 70,3±2,8 лет. Наиболее частыми жалобами пациентов во время госпитализации в стационар были боли за грудиной (90,3%), одышка (52,2%), слабость (39,8%), тошнота (7,0%) и холодный пот (4,4%). Большинство пациентов (более 90%) с ИМпСТ, не подвергшихся реперфузии, имели коморбидную патологию. Наиболее часто в этой группе встречалась артериальная гипертензия (92,9%), хроническая сердечная недостаточность (81,4) и стабильная стенокардия (40,7%).

На догоспитальном этапе тромболитическая терапия данной группе пациентов не проводилась, реперфузионная карта не заполнялась. На госпитальном этапе реперфузионная карта заполнялась медицинскими работниками в 47,8% случаев. Во всех этих случаях, согласно заполненной карте, проведение тромболитической терапии не было показано.

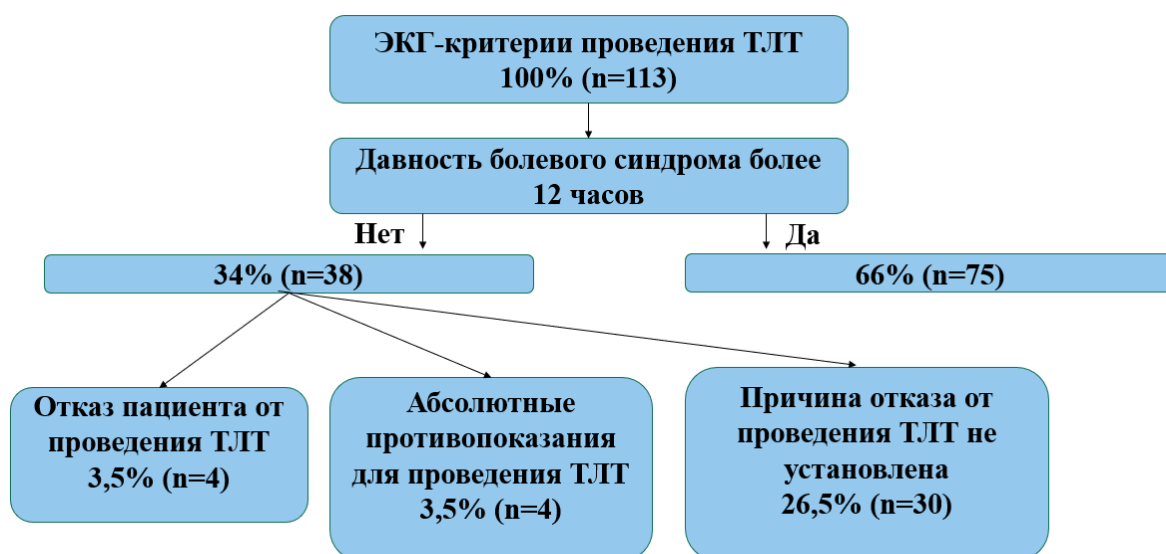


Рисунок 2 - Причины непроведения тромболитической терапии у пациентов, ТЛТ – тромболитическая терапия

При анализе медицинских записей пациентов было установлено, что ЭКГ-критерии проведения тромболитической терапии имелись у всех пациентов. У 34% (38 человек) давность болевого синдрома была менее 12 часов, однако, у 26,5% (30 человек) причина непроведения реперфузионной терапии не установлена (рисунок 2).

При анализе медикаментозной терапии было выявлено, что подавляющее большинство пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию – 92,9%, статины – 99,2%, бета-блокаторы – 94,1%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 98,4%, оральные антикоагулянты – 7,9%.

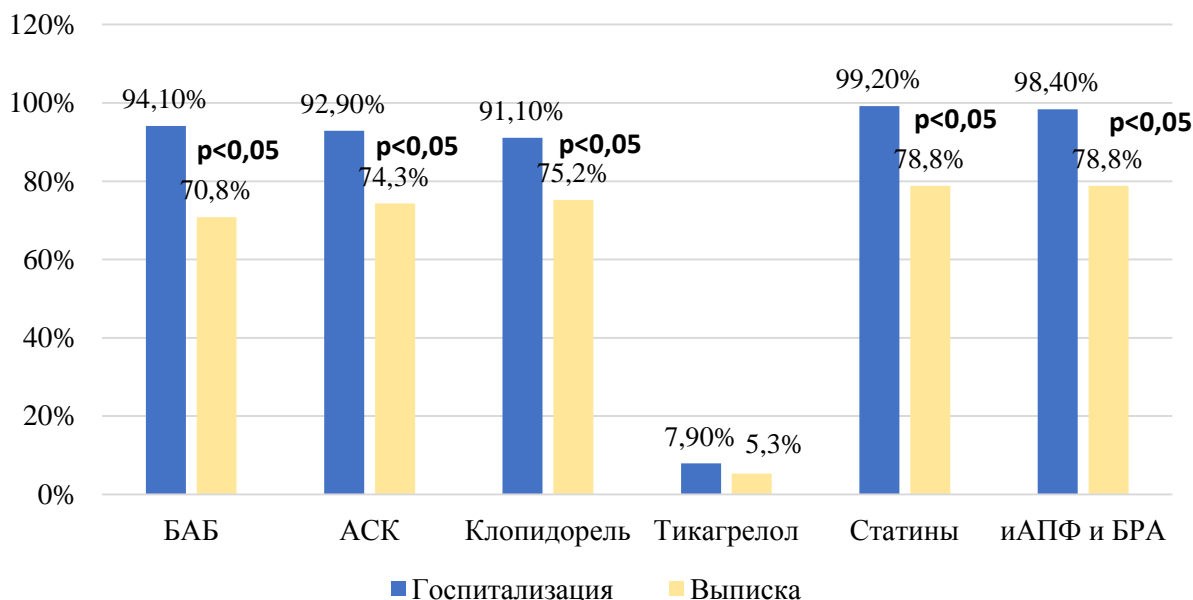


Рисунок 3 - Частота назначений различных групп лекарственных препаратов у пациентов с ОКСпСТ во время госпитализации и при выписке
 БАБ – бета-адреноблокаторы, АСК – ацетилсалициловая кислота, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-2

Несмотря на высокую частоту назначений основных групп препаратов во время госпитализации, при выписке частота этих назначений снижалась (рисунок 3). КАГ была рекомендована 20,4% пациентов. Общие рекомендации были представлены у всех пациентов, рекомендации по наблюдению кардиолога – 17,8% случаев.

Таким образом, у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, выявлены дефекты оказания медицинской помощи, которые могли повлиять на прогноз (в 26,5% случаев тромболитическая терапия не проведена при наличии показаний и отсутствии противопоказаний).

Летальность пациентов с ИМпСТ

Наиболее важным маркером и жесткой конечной точкой, характеризующей результаты лечения, является летальность. В исследовании оценивалась летальность в первые сутки, госпитальная летальность, 30-дневная летальность и летальность за 12 и 18 месяцев. Следует отметить, что у 6 (0,7%) пациентов статус выяснить не удалось и они были исключены из дальнейшего анализа. У остальных 842 пациентов с ИМпСТ летальность оценивалась в зависимости от типа реперфузионной терапии. Повторных госпитализаций в группе ИМпСТ было 9, все по поводу повторного ИМ. Полученные данные свидетельствуют о значимом повышении летальности во всех группах пациентов в зависимости от типа реперфузии (таблица 2).

Таблица 2 – Общая летальность у пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии

Летальность	Всего (n=842)	ТЛТ (n=59)	ЧКВ (n=461)	ТЛТ+ЧКВ (n=173)	Без реперфузии (n=149)	Значимость, по конечной точке, p
1 сутки, n(%)	43(5,1)	6(10,2)	21(4,6)*	1(0,7)*	14(9,2)*	*<0,05
В течение госпитализации, n(%)	88(10,5)	11(18,8)	39(8,4)**	9(4,9)**	29(19,5)**	**<0,05
30 дней, n(%)	112(13,3)	12(20,3)	49(10,6) ***	12(7,0)***	39(26,2) ***	***<0,05
12 месяцев, n(%)	163(19,4)	13(22,0)* ***	77(16,6)* ***	19(10,8)*** *	54(36,2)*** *	****<0,05
18 месяцев, n(%)	187(22,2)	16(27,1)#	85(18,3)#	23(13,1)#	63(42,3)#	#<0,05
Значимость (по типу реперфузионной терапии, p)	0,001	0,001	0,001	0,02	0,001	-

* по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; ** по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; *** по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; **** по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; # по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию.

При оценке летальности в группе ТЛТ и ЧКВ были выявлены более низкие ее значения по сравнению с группой, где не была проведена реперфузионная терапия. В группе ТЛТ+ЧКВ выявлена наиболее низкая летальность, не превышающая 13,1% в течение первых 18 месяцев.

В группе пациентов, не получивших реперфузионную терапию, летальность была самой высокой. При этом, значимых различий в этом показателе до 30 дней при сравнении с группой ТЛТ получено не было. Наиболее показательные изменения отмечались при достижении пациентами 18-месячной конечной точки. В группе лиц без реперфузии летальность составила 42,3%, что выше по сравнению с данным показателем в группе ТЛТ (27,1%), ЧКВ (18,3%) и ТЛТ+ЧКВ (13,1%) при значимости ($p < 0,05$).

Таким образом, в течение 18 месяцев летальность вне зависимости от вида реперфузионной терапии увеличивалась. Однако, у пациентов, перенесших ТЛТ+ЧКВ она была наименьшей. У пациентов, не получивших реперфузию, наблюдалось значительное увеличение летальности (42,3%).

Предикторы смерти от всех причин у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию

По данным частотного анализа среди умерших пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, лиц мужского пола было 68,3% (таблица 3). Пациенты значимо чаще госпитализировались после 12 часов от начала симптомов. Кроме того, в среди умерших было больше лиц, имеющих 3 и более сопутствующих НИЗ, АГ, дислипидемии, ХСН, ЧКВ в анамнезе. Данные пациенты чаще до госпитализации принимали лекарственные препараты (блокаторы РААС, ББ, диуретики, статины, аспирин, Блокаторы P2Y12-рецепторов).

Таблица 3 - Частота различных факторов у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию в зависимости от жизненного статуса

Признак	Жив (n=86)	Умер (n=63)	Значимость (p)
Средний возраст, лет	64,3±12,1	62,4±10,1	>0,05
Мужской пол, (%)	61,6	68,3	<0,05
Проживание в областном центре, (%)	36,0	30,2	>0,05
Проживание вне областного центра, (%)	64,0	69,8	>0,05

Время от начала симптомов до госпитализации			
0-12 часов, (%)	57,0	34,9	<0,05
0-24 часа, (%)	67,4	77,8	<0,05
Более 12 часов, (%)	43,0	65,1	<0,05
Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)			
0, (%)	1,2	3,2	>0,05
1, (%)	57,0	49,2	>0,05
2, (%)	32,6	31,7	>0,05
3 и более, (%)	9,3	15,9	<0,05
Факторы риска и анамнез			
Курение, (%)	33,7	34,9	>0,05
Артериальная гипертензия, (%)	46,5	55,6	<0,05
Дислипидемия ² , (%)	14,0	77,8	<0,05
Сахарный диабет 2 типа, (%)	14,0	20,6	>0,05
ХБП, (%)	2,3	3,2	>0,05
Периферический атеросклероз, (%)	3,5	1,6	>0,05
ФП, (%)	5,8	6,3	>0,05
Анемия, (%)	4,7	4,8	>0,05
ХСН, п (%)	5,8	36,5	<0,05
Любой инсульт в анамнезе, (%)	7,0	7,9	>0,05
ИМ в анамнезе, (%)	12,8	17,5	>0,05
ЧКВ в анамнезе, (%)	5,8	15,9	<0,05
КШ в анамнезе, (%)	3,5	1,6	>0,05
Клинический статус при госпитализации			
Killip 1, (%)	53,5	54,0	>0,05
Killip 2, (%)	24,4	33,3	<0,05
Killip 3, (%)	9,3	12,7	>0,05
Killip 4, (%)	7,0	9,5	>0,05
САД менее 110 мм рт ст, (%)	9,3	12,7	>0,05
САД более 140 мм рт ст, (%)	18,6	22,2	>0,05
ЧСС>80 уд/мин, (%)	33,7	38,1	>0,05
ЧСС>92 уд/мин, (%)	22,1	30,2	<0,05
Данные ЭКГ/ЭхоКГ при госпитализации			
Передний ИМ, (%)	43,0	44,4	>0,05
Нижний ИМ, (%)	40,7	39,7	>0,05
БЛНПГ, (%)	9,3	6,3	>0,05
Другие признаки ИМ, (%)	7,0	9,5	>0,05
ФВ ЛЖ<50%, (%)	31,4	47,6	<0,05
ФВ ЛЖ<40%, (%)	25,6	33,3	<0,05
КДР>6,0, (%)	27,9	33,3	>0,05
Систолический градиент на ТК более 35 мм рт ст, (%)	16,3	27,0	<0,05

² Дислипидемия определялась как уровень ОХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 1,8 ммоль/л

Терапия до госпитализации			
Блокаторы РААС, (%)	31,4	44,4	<0,05
ББ, (%)	7,0	20,6	<0,05
Диуретики, (%)	19,8	44,4	<0,05
БКК, (%)	14,0	6,3	>0,05
Нитраты, (%)	9,3	20,6	>0,05
Статины, (%)	23,3	44,4	<0,05
Аспирин, (%)	15,1	38,1	<0,05
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	7,0	14,3	<0,05
Терапия во время госпитализации			
Блокаторы РААС, (%)	97,7	95,2	>0,05
ББ, (%)	93,0	95,2	>0,05
Диуретики, (%)	23,3	44,4	<0,05
Нитраты, (%)	11,6	25,4	<0,05
Статины, (%)	100,0	98,4	-
Аспирин, (%)	97,7	90,5	>0,05
Клопидогрель, (%)	90,7	82,5	>0,05
Тикагрелор, (%)	8,1	9,5	>0,05
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	98,8	92,1	>0,05
Гепарин, (%)	82,6	84,1	>0,05
НМГ, (%)	16,3	12,7	>0,05
Дефекты медицинской помощи, (%)	27,9	68,3	<0,05
Тропонин более 8 ВГН, (%)	5,8	14,3	<0,05
МВ КФК более 5 ВГН, (%)	7,0	19,0	<0,05

В рамках многофакторного анализа (множественная логистическая регрессия) были выделены предикторы смерти от всех причин у пациентов с ИМпСТ в течение 18 месяцев. Ими были:

- МВ КФК более 5 ВГН (ОШ 1,742 95% ДИ 1,154-1,821, p=0,001)
- ФВ ЛЖ менее 50% (ОШ 1,112 95% ДИ 1,191-2,001, p=0,01)
- Терапия диуретиками до госпитализации (ОШ 1,452 95% ДИ 1,102-13,377, p=0,014)
- Госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов (ОШ 1,936 95% ДИ 1,070-1,582, p=0,003)

Регрессионная модель была статистически значимой ($X^2=54,234$, p=0,001).

Следует отметить, что еще один независимый предиктор был связан с летальным исходом:

- Госпитализация в первые 12 часов после инициации симптомов (ОШ 0,455 95% ДИ 0,012-0,899, $p=0,021$).

Однако, он был ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин в течение 12 месяцев.

Ассоциации различных факторов с непроведением реперфузионной терапии в зависимости от места проживания

В рамках поставленных задач были оценены характеристика пациентов в зависимости от места постоянного проживания и различных факторов. В однофакторном анализе, у пациентов, проживающих в областном центре, на отказ от реперфузии влияло только время от начала симптомов до госпитализации, что свидетельствует о ведении пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями.

При оценке пациентов, проживающих вне областного центра, выявлено, что помимо фактора времени, на решение о начале реперфузии могут влиять сопутствующие заболевания и более «легкое» (Killip 1) клиническое состояние пациента в момент госпитализации. В рамках данного анализа у лиц, проживающих вне областного центра, несмотря на небольшую выборку, был проведен регрессионный анализ, который выявил независимые предикторы непроведения реперфузионной терапии пациентов (коррекция по полу, возрасту):

- Госпитализация пациентов после 12 часов после инициации симптомов (ОШ 1,313 95% ДИ 1,049-1,753, $p=0,001$)

- Наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,734 95% ДИ 1,112-2,048, $p=0,042$)

- Наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,781 95% ДИ 1,118-1,960, $p=0,017$).

С целью нивелирования фактора времени был проведен дополнительный анализ с коррекцией по полу, возрасту, фактору времени, клиническому статусу и количеству НИЗ. Были выявлены следующие предикторы непроведения реперфузионной терапии:

- Наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,522 95% ДИ 1,201-2,347, $p=0,047$)
- Наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,860 95% ДИ 1,495-2,041, $p=0,034$).

Таким образом, наличие АГ и ХСН было фактором, который приводил к отказу от проведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ, что противоречит клиническим рекомендациям по ведению таких пациентов.

ВЫВОДЫ

1. За 18 месяцев наблюдения наиболее низкая частота смерти от всех причин наблюдалась в группе пациентов с ИМпСТ в рамках фармакоинвазивного подхода (13,1%). Наиболее высокая частота этого показателя за 18 месяцев наблюдалась в группе пациентов, не получивших реперфузионную терапию (42,3%). В рамках госпитализации и впоследствии стратегиями, продемонстрировавшими, наиболее низкую летальность у пациентов с ИМпСТ были: стратегия первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода.

2. В рамках наблюдения за 18-месячный период у пациентов с ИМпСТ, проживающих вне областного центра, смертность от всех причин была значимо выше (25,3% против 18,1%, $p<0,05$). Терапия в стационаре у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, не оказывала влияния на риски смерти от всех причин в рамках 18-месячного периода наблюдения.

3. В 26,5% случаев в группе пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, причина ее непроведения, по данным медицинской документации, не может быть установлена. Частота назначений рекомендованных препаратов после ИМпСТ при выписке была ниже, чем во время госпитализации, что также может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами.

4. Предикторами непроведения реперфузионной терапии в исследовании являлись: прием статинов (ОШ 1,560, 95%ДИ 1,084-2,245), наличие ХБП (ОШ 2,822, 95%ДИ 1,092-7,294), наличие ХСН (ОШ 1,557, 95%ДИ 1,027-2,360), проживание вне областного центра (ОШ 2,911, 95%ДИ 2,006-4,222), длительность симптомов более 12 часов (ОШ 3,240, 95%ДИ 2,252-4,662).

Предикторами непроведения реперфузионной терапии у пациентов, проживающих вне областного центра, были: наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,522, 95% ДИ 1,201-2,347, $p=0,047$), наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,860, 95% ДИ 1,495-2,041, $p=0,034$).

5. Предикторами смертности от всех причин за 18 месяцев у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионной терапии, в современных социально-экономических условиях являются: МВ КФК более 5 ВГН (ОШ 1,742 95% ДИ 1,154-1,821, $p=0,001$), ФВ ЛЖ менее 50% (ОШ 1,112 95% ДИ 1,191-2,001, $p=0,01$), терапия диуретиками до госпитализации (ОШ 1,452 95% ДИ 1,102-13,377, $p=0,014$), госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов (ОШ 1,936 95% ДИ 1,070-1,582, $p=0,003$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лица, госпитализированные с ОКС с подъемом сегмента ST, и, имеющие следующие предикторы смертности от всех причин: МВ КФК более 5 ВГН; ФВ ЛЖ менее 50%; терапия диуретиками до госпитализации; госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов, - и не получившие на догоспитальном этапе ТЛТ, должны рассматриваться как пациенты высокого риска смерти от всех причин. Противопоказания к реперфузионной терапии у данной группы пациентов должны быть переоценены еще раз.

2. Пациенты, имеющие ХСН и неконтролируемую АГ в анамнезе во время госпитализации в стационар вне областного центра (первичное сосудистое отделение) не должны рассматриваться как лица, имеющие противопоказания к ТЛТ или первичному ЧКВ.

3. Необходима коррекция региональной программы «Снижение смертности от БСК», утвержденной Распоряжением Правительства Рязанской области от 27.06.2019 №301-р в части мероприятий по внедрению и соблюдению клинических рекомендаций и протоколов ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, мероприятий по организации внутреннего контроля качества оказания медицинской помощи и комплекса мер, направленных

на совершенствование оказания скорой медицинской помощи при болезнях системы кровообращения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Parshikova E.N. Factors Associated with Refusal of Reperfusion Therapy in STEMI patients. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2020. Т. 14, № 4. С. 1604-1609.
2. Колосова В.В., Мосейчук К.А., Паршикова Е.Н., Пыко А.А., Урясьев О.М., Филиппов Е.В. Дефекты оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, не подвергшимся реперфузионной терапии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020. Т. 8, №4. С. 531-540. doi:10.23888/HMJ202084531-540
3. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от типа реперфузионной терапии (данные Рязанской области, 2018-2020 гг.) // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020. Т. 28., №4. С. 479-487. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020284479-487
4. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А. Подходы к ведению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в Рязанской области. Сборник докладов VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». Рязань, 2020. С.76-78.
5. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А. Сравнительная характеристика пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при различных вариантах реперфузионной терапии. Материалы Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. Рязань, 2020. С. 24-26.
6. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Информационное письмо Министерства здравоохранения Рязанской области. Зарегистрировано 24.03.2021 № ЮМ/11-3903.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия	МВ	МВ фракция креатинфосфокиназы
АД	Артериальное давление	КФК	
АЛТ	Аланинаминотрансфераза	МПС	Мочеполовая система
Апо	Аполипопротеин	НИЗ	Неинфекционные заболевания
АСТ	Аспартатаминотрансфераза	НМГ	Низкомолекулярный гепарин
ББ	Бета-блокаторы	ОКС	Острый коронарный синдром
		ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
БКК	Блокаторы кальциевых каналов	ОХС	Общий холестерин
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина	ОШ	Отношение шансов
БСК	Болезни системы кровообращения	ПЖ	Правый желудочек
ВГН	Верхняя граница нормы	РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ДАД	Диастолическое артериальное давление	ТГ	Триглицериды
ДИ	Доверительный интервал	ТК	Трикуспидальный клапан
ИМ	Инфаркт миокарда	ХБП	Хроническая болезнь почек
ИМпST	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	ХНИЗ	Хронические неинфекционные заболевания
ИМТ	Избыточная масса тела	ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
КАГ	Коронароангиография	ХС	Холестерин
КДР	Конечный диастолический размер	ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
КСР	Конечный систолический размер	ЦВБ	Цереброваскулярная болезнь
КФК	Креатинфосфокиназа	ЧКВ	Чрезкожное коронарное вмешательство
КШ	Коронарное шунтирование	ЧСС	Частота сердечных сокращений