

На правах рукописи



ПУШКИН

Александр Сергеевич

**ПЕРСОНИФИКАЦИЯ МОНИТОРИНГА БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРЕДИКТОРОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА
У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

3.1.31 – геронтология и гериатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии» и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Научный консультант:

заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Хавинсон Владимир Хацкелевич

Официальные оппоненты:

Москалев Алексей Александрович – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета

Кухарчик Галина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Институт медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии

Ведущая организация: Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится « » _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 75.2.020.01 в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3.

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» <http://www.gerontology.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 75.2.020.01,
доктор биологических наук,
профессор



Козина Людмила Семеновна

Актуальность темы исследования

Активное развитие биологической науки в последнее время привело к появлению целого ряда новых направлений, изучающих значение биологических маркеров, как предикторов различных заболеваний.

Заболеваемость в Российской Федерации имеет постоянную тенденцию к развитию, что, безусловно, коррелирует с ростом доли пожилого населения [Росстат, 2017], а также с технологическим прогрессом, позволяющим более эффективно выявлять заболевания с помощью новых методов диагностики [Бабушкин С. А., 2014].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются главной причиной смертности населения во всём мире: в 2010 г. они составили 29,6% всех случаев смертности. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания сохранят тенденцию к росту во всём мире. К 2020 году общее число прогнозируемых смертей от различных форм этого класса заболеваний может иметь значительный прирост [Бокерия Л. А. и др. 2015].

Следует отметить, что уровень общей заболеваемости значительно выше у лиц старшего трудоспособного возраста. Так, в расчете на 100 тысяч населения сердечно-сосудистые заболевания составляют 61646,2 случаев, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 14961,3 [Бокерия Л. А. и др. 2015]. Анализ динамики демографических показателей Российской Федерации (РФ) позволяет сделать вывод о том, что значительный вклад в общую смертность осуществляется за счет лиц пожилого возраста. В 2006 году он составлял 67,3%, в 2011 г. – 71,4%, а в 2016 г. – уже 75,7% [Поликарпов А. В., 2017].

Актуальность изучения острого коронарного синдрома (ОКС) обусловлена, прежде всего, значительной частотой случаев ОКС. В странах Европы на 1000 жителей ежегодно приходится 3 случая острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST (ОКСбпST) [Bassand J.-P., 2007]. Среди больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST (ОКСпST), по данным всемирного регистра Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), через 6 месяцев погибает примерно 13%, а среди больных с ОКСбпST – 8% [Avezum A., 2005].

Снижению смертности и уменьшению числа осложнений при ОКС способствует своевременное выявление патологии сердечно-сосудистой системы [Mozaffarian D., et al., 2015]. Однако, часть случаев инфаркта миокарда протекает нетипично, с бессимптомным течением или отсутствием значимых диагностических изменений [Денисов И. Н., 2012].

Значение определения биологических маркеров как предикторов заболевания особенно актуально у людей с нетипичным течением, группу которых представляют в основном лица пожилого и старческого возраста.

Значительная часть нетипичных инфарктов миокарда выявляется у людей пожилого и старческого возраста, у которых сердечно-сосудистая патология сопровождается рядом особенностей. Основными из них являются высокая распространенность безболевого ишемии миокарда, часто наличие двух заболеваний и более у одного человека (полиморбидность), преимущественно хроническое течение патологии, наличие у данной категории лиц инволюционных функциональных и морфологических изменений со стороны различных органов и систем [Карабаева А. И., 2012].

Появление новых методов и технологий требует пересмотра устоявшихся алгоритмов обследования и персонализации мониторинга заболевания [Carlton E.W., et al., 2018].

Учитывая перечисленные факторы, предполагается необходимость разработки индивидуального подхода в мониторинге лиц пожилого и старческого возраста с ОКС и его исходами, в особенности, во время применения современных, требующих дополнительного изучения, методик.

Степень разработанности темы

В последнее время изучению острого коронарного синдрома или его осложнений уделяли внимание многие российские и зарубежные авторы [Акимов А. Г. и др., 2010; Эрлих А. и др., 2012; Бокерия Л. А. и др., 2015; Campbell A. J., et al, 1997; Savonitto S. et al., 2014; Thygesen K., et al., 2018]. Это обусловлено неуклонным ростом заболеваемости сердечно-сосудистой патологии среди населения, в том числе в Российской Федерации [Эрлих А., 2011; Поликарпов А. В., 2017; Округин С. и др., 2018]. Как результат повышенного интереса научного сообщества к проблеме, на сегодня издано значительное количество методических и клинических рекомендаций по надлежащему оказанию медицинской помощи указанной группе лиц [Руда М. Я. и др., 2013; Сулимов В. и др., 2013; Глезер М.Г. и др., 2016; Ponikowski P., et al., 2016; Roffi M., et al., 2016; Ibanez B., et al., 2017]. Наиболее сложной группой людей с острым коронарным синдром по-прежнему являются лица пожилого и старческого возраста. О чём упоминают в своих работах Kannel и Brieger, обосновывая это повышенной частотой нетипичных форм заболевания [Kannel W. B., et al., 1984; Brieger D., et al., 2004]. Несмотря на фундаментальные основы и обширность представленных исследований, одним из наиболее распространённых их недостатков являются малые объёмы выборки лиц старших возрастных групп или их исключение из протоколов по причине полиморбидности [Damman P., et al., 2012; Husted S., et al., 2012; Olivari Z., et al., 2012; Savonitto S., et al., 2014].

Сложности в диагностике сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого и старческого возраста требуют от лечащего врача повышенного внимания и индивидуального подхода, ввиду несовершенства стандартных протоколов. Персонализация, в первую очередь, основывается на стратегии более тщательной стратификации оценки риска и подбора методов диагностики. Они достигаются при обязательном включении высокочувствительных биологических маркеров. Об этом в своих публикациях сообщают Campbell и соавторы [Ariza-Solé A., et al., 2014; Manzano-Fernández S., et al., 2016; Campbell C.A., et al., 2017]. Динамическое развитие и совершенствование клиничко-лабораторных технологий позволяет оказывать качественную медицинскую помощь, однако, требует основательного предварительного изучения [Fransen E. J., et al., 2002; Holmvang L., et al., 2002; Christenson R. H., 2008; Elissamburu P., et al., 2014; Thygesen K., et al., 2018].

Цель исследования

Цель настоящего исследования состояла в разработке персонализированного мониторинга биологических предикторов острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста.

Задачи исследования

В соответствии с поставленной целью были определены следующие задачи исследования:

1. Изучить диагностическую эффективность современных кардиальных маркеров, в том числе высокочувствительного сердечного тропонина I, в лабораторном мониторинге острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста.
2. Оценить возможности персонализации мониторинга биологических предикторов острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста.
3. Выявить наиболее информативные схемы исследования биологических маркеров острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста.
5. Предложить индивидуальный подход мониторинга биологических предикторов острого коронарного синдрома для лиц пожилого и старческого возраста.
6. Определить экономическую эффективность персонализации мониторинга острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста.

Научная новизна работы

Впервые произведена оценка стандартной и высокочувствительной методик определения сердечного тропонина I у лиц пожилого и старческого возраста. Доказаны преимущества высокочувствительного метода определения тропонина I в виде повышения специфичности, чувствительности, а также диагностической ценности как отрицательного, так и положительного результатов по сравнению со стандартным исследованием.

Доказан положительный эффект внедрения высокочувствительного метода определения тропонина I в практику многопрофильного стационара с увеличением выявления числа лиц с острым коронарным синдромом, что приводит к улучшению отдалённых последствий и уменьшению длительности пребывания людей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а значит более низким финансовым затратам.

Впервые определена необходимость выделения двух референсных интервалов тропонина I для отдельных возрастных групп (объединенная группа молодого и среднего возраста – от 18 лет до 59 лет и старшего возраста – старше 60 лет) с целью повышения качества оказания медицинской помощи лицам с острым коронарным синдромом.

Установлена значимая корреляция уровней сердечного тропонина I с площадью инфарцированных очагов сердечной мышцы у лиц с острым коронарным синдромом на ранних (до 24 часов) сроках острого инфаркта миокарда.

Впервые выявлены особенности динамики содержания мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I в крови у людей, перенёсших плановую операцию аортокоронарного шунтирования, которые позволяют применять их в комплексной оценке раннего и позднего послеоперационного риска смертности.

Охарактеризованы закономерности возрастных изменений гематологических показателей периферической крови у лиц с острым коронарным синдромом. Доказана эффективность применения анализа гематологических показателей с учётом возрастных особенностей в качестве дополнительных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у лиц с острым коронарным синдромом.

Обоснована роль сниженного функционального резерва почек у лиц старших возрастных групп с острым коронарным синдромом, связанная со значимым увеличением количества осложнений после применения контрастного вещества в диагностических процедурах.

Доказана корреляция между количеством летальных исходов и уровнем глюкозы в крови при первичном обследовании лиц с острым коронарным синдромом, что позволяет рекомендовать этот критерий в качестве дополнительного показателя в стратификации рисков и осложнений.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые использован метод главных компонент с последующим бутстрэп-агрегированием искусственных нейронных сетей для стратификации рисков у лиц с острым коронарным синдромом на основе параметров крови, в результате чего удалось значимо повысить качество дифференциального обследования, уровень которого ранее не достигался.

Сформулирована тактика персонифицированного лабораторного мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у лиц старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий. Доказана предикторная эффективность Д-димера в оценке внутригоспитальных тромбоэмболических осложнений у лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий.

Разработан алгоритм внедрения стандартной операционной процедуры, регламентирующей порядок управления критическими значениями лабораторных показателей в многопрофильном стационаре, который включает процедуру определения

перечня показателей, определения порогов критических значений и тактику лабораторной службы при выявлении критического значения биологического показателя.

Установлены недостатки стандартных схем оценки синдрома старческой астении у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе, заключающиеся в невозможности регулярной оценки скорости ходьбы, силы рукопожатия, а также проведения длительных опросов по определению физической активности и как результат, преимущество средств оценки, включающих лабораторные критерии.

Произведена оценка роли биологических предикторов сердечно-сосудистой патологии в принятии клинических решений лечащими врачами. При этом установлено, что при малой, но достаточной (по мнению респондентов) доли финансирования лабораторной отрасли по сравнению с общими расходами на здравоохранение России в 62% случаев (95% доверительный интервал (ДИ) 56,6 – 67,6) клинические решения относительно ведения лиц сердечно-сосудистого профиля принимаются на основании лабораторных исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Внедрение высокочувствительного метода определения сердечного тропонина I в практику многопрофильного стационара приводит к значимому увеличению числа выявленных лиц пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом, получающих своевременную специализированную помощь.

2. Выделение отдельных референсных интервалов тропонина I для двух возрастных групп (объединенная группа молодого и среднего возраста – от 18 лет до 59 лет и старшего возраста – от 60 лет и старше) позволяет дополнительно персонализировать мониторинг биологических предикторов острого коронарного синдрома.

3. Результаты определения сердечного тропонина I, исследованные высокочувствительным методом на ранних сроках у людей с острым инфарктом миокарда, коррелируют с площадью инфарктированных очагов сердечной мышцы.

4. Анализ динамики уровней мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I в крови у лиц, перенёсших плановую операцию аортокоронарного шунтирования, позволяет применять их в комплексной оценке раннего и позднего послеоперационного риска смертности.

5. Сниженный функциональный резерв почек у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом значимо увеличивает количество осложнений после применения контрастного вещества в диагностических процедурах.

6. Гипергликемия при первичном обследовании лиц с острым коронарным синдромом ассоциирована с увеличением риска развития неблагоприятных исходов.

7. Персонифицированный мониторинг биологических предикторов острого коронарного синдрома и его осложнений у людей пожилого и старческого возраста, включающий:

- исследование клинического анализа крови с применением методов машинного обучения при оценке результатов,
- определение уровня гликемии при первичном контакте с обследуемым человеком,
- динамическое наблюдение за уровнем сердечного тропонина, определяемого высокочувствительным методом, и мозгового натрийуретического пептида в крови после первичного контакта и оперативных вмешательств,
- обязательную оценку функции почек после чрескожных коронарных вмешательств,
- стратификацию риска развития осложнений с применением методик определения концентрации в крови Д-димера и дигоксина у лиц с нарушением ритма,
- оценку синдрома старческой астении с применением лабораторных критериев, позволяет повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.

Методология и методы исследования

Исследовательская работа выполнена по следующему дизайну. Изучены современные возможности биологических предикторов ОКС. Определены особенности мониторинга людей пожилого и старческого возраста по сравнению с лицами среднего возраста, поступивших с острым коронарным синдромом, на каждом этапе оказания помощи. В исследование включены образцы крови и аутопсийный материал от 7 945 людей молодого, среднего, пожилого и старческого возраста, которые были собраны на различных стадиях течения ОКС и его осложнений: первичной диагностики, коронароангиографического исследования и его осложнений, стентирования коронарных артерий, аортокоронарного шунтирования, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности.

Ретроспективно оценены результаты лабораторных и гистологических исследований в случае смерти человека в процессе оказания медицинской помощи.

При обследовании образцов крови и аутопсийного материала применены следующие методы: 1) иммунохемилюминесцентный, 2) биохимический, 3) проточная цитометрия, 4) иммунотурбодиметрический, 5) гистологический, 6) анкетирование лечащих врачей, 7) статистические методы (направленный отбор, текущий учет, вариационная статистика, корреляционный и факторный анализ), 8) методы машинного обучения (искусственного интеллекта).

Все полученные данные подвергнуты математическому анализу и статистической обработке.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследований обеспечена глубоким анализом литературных источников, посвященных данной проблеме, репрезентативной выборкой исследуемых объектов ($n = 7945$) и участников контрольных групп ($n = 1175$), высокой статистической значимостью полученных результатов. Сформированные группы людей были репрезентативны по количеству для решения поставленной цели и задач.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Персонализация лабораторных методов диагностики сердечно-сосудистой патологии с применением высоких технологий и информационных систем» (Санкт-Петербург, 2017), III Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2017), слёте Федерации лабораторной медицины (г. Сочи, 2017), междисциплинарном научно-практическом форуме «Лабораторная медицина в оценке качества жизни» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийской научно-практической конференции «Форум специалистов со средним медицинским образованием» (Санкт-Петербург, 2018), IV Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2018), I национальном конгрессе с международным участием: «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (г. Москва, 2019), международном научном конгрессе «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине» (Санкт-Петербург, 2019), междисциплинарной конференции с международным участием «Критические значения лабораторных показателей неотложных состояний пациентов многопрофильного стационара» (Санкт-Петербург, 2019), 23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Барселона, 2019), XIV Международном конгрессе «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2020), II Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (г. Москва, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику кардиологического отделения интенсивной терапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная

больница № 2», научно-исследовательскую работу лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», используются в образовательном процессе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации при подготовке ординаторов и повышении квалификации врачей на кафедре клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производил сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 40 оригинальных научных работ в зарубежных и отечественных журналах, включая 23 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований, и 15 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в глобальные индексы цитирования SCOPUS и Web of Science. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 301 странице машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, списка сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 44 рисунками. Список литературы состоит из 49 отечественных и 373 иностранного источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование представлено в трёх частях: 1) изучение целесообразности применения биологических предикторов для диагностики острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста; 2) исследование роли персонифицированного подхода в диагностике острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста; 3) оценки экономической эффективности мониторинга биологических предикторов острого коронарного синдрома.

Базой для проведения настоящего исследования явилось Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2».

Всего в рамках диссертационного исследования проанализированы образцы крови и аутопсийный материал от 7945 пациентов (4479 мужчин и 3466 женщин), поступивших в стационар по неотложным показаниям с диагнозом острый коронарный синдром. Средний возраст людей составил $67,9 \pm 11,7$ лет.

Обследуемые лица по результатам наблюдения были разделены на 3 группы:

1 – люди в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст), 1749 человек;

2 – 60 – 74 года (пожилой возраст), 3511 человек;

3 – 75 – 86 лет (старческий возраст), 2685 человек.

Общее количество участников контрольных групп составило 1175. Контрольные группы представлены тремя категориями: условно здоровые лица (сотрудники стационара), возраст от 18 до 82 лет, средний возраст $44,8 \pm 15,1$ лет (48 мужчин и 117 женщин); условно здоровые лица (доноры отделения переливания крови), возраст от 21 года до 64 лет, средний возраст $40,2 \pm 10,2$ лет (72 мужчины и 38 женщин); пациенты офтальмологического отделения, не имеющие острой сердечно-сосудистой патологии, возраст от 18 до 100 лет, средний возраст $72,6 \pm 9,6$ лет (330 мужчин и 570 женщин).

В результате проведения анкетирования по задачам диссертационного исследования опрошено 84 лечащих врача стационара, включая врачей по специальностям «Кардиология», «Неврология», «Терапия», «Анестезиология и реаниматология».

В рамках исследования управления критическими значениями, проанализировано 110 962 результата лабораторных исследований, в том числе выявлено 6915 критических значений.

Применение биологических предикторов для диагностики острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста

Исследование содержит статистический анализ данных историй болезни пациентов, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», необходимый для принятия решений относительно точности и воспроизводимости биологического показателя – сердечного тропонина I, определяемого высокочувствительным методом, что необходимо при оценке того, насколько этот биологический показатель адекватно отвечает требованиям лаборатории и учреждения в целом, а также было произведено сравнение количественных методов измерения уровня тропонина I, использовали методики компании Abbott – ARCHITECT STAT Troponin-I и ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I.

Исследование уровня сердечного тропонина I в трех возрастных группах условно здоровой популяции включало исследование образцов крови от 165 условно здоровых лиц в возрасте от 18 лет до 71 года, 71% женщин и 29% мужчин, средний возраст составил $44,8 \pm 15,1$ лет. Все обследуемые являлись сотрудниками учреждения, на базе которого проходило исследование. Критерием включения в когорту служило отсутствие активных жалоб на состояние здоровья на момент забора крови, а также на протяжении 30 дней до этого.

Все обследуемые были разделены на три возрастные группы: первая – от 18 до 34 лет (объединенный молодой и средний возраст I период), 48 человек (16 мужчин и 32 женщины); вторая – от 35 до 54 лет (средний возраст II период), 65 человек (18 мужчин и 47 женщин) и третья группа – сотрудники старше 55 лет (пожилой возраст), 52 человека (14 мужчин и 38 женщин). В связи с тем, что большинство обследованных составляли женщины, пенсионный возраст которых определен в 55 лет, в данном исследовании к пожилому возрасту отнесли всех обследованных старше 55 лет.

Для решения поставленных задач использовали количественный метод измерения уровня тропонина I компании АBBOTT – ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I.

Следующим этапом анализировали истории болезни, включающие исследования образцов крови и аутопсийного материала от 89 пациентов с летальным исходом, поступивших в стационар с диагнозом «острый коронарный синдром».

Анализировали результаты коронарографии и на их основе оценивали степень атеросклеротического поражения коронарных артерий сердца по классификации Петросьяна Ю.С. и Зингермана Л.С. (1974 г.): 0 – без сужения просвета, 1 – умеренный, гемодинамически незначимый стеноз до 50% площади просвета, 2 – выраженный стеноз – 0 – 5%, 3 – резкий стеноз свыше 75%, 4 – резкий, гемодинамически значимый стеноз –

до 90%, 5 – атеросклеротическая или обтурирующая тромботическая окклюзия.

Размеры очагов инфарктирования сократительного миокарда патологоанатомы оценивали посмертно в абсолютных величинах, в см². В качестве методов такой оценки ими были использованы: светооптическое и поляризационное микроскопическое изучение залитых гистологических срезов толщиной 3–4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, по методу Рега (Regaud) и Ли (Lie) (гематоксилин-основной, фуксин-пикриновый, кислота (ГОФПК)) и гистохимическая окраска гликогена (ШИК/PAS-реакция).

Для исследования сывороточных кардиомаркеров у людей после планового аортокоронарного шунтирования в исследование включали лиц, поступивших в плановом порядке, которым проводили операцию аортокоронарного шунтирования.

Всем пациентам при поступлении в стационар медицинским персоналом выполнялось первичное электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое исследование. В соответствии с протоколом исследования всем обследуемым лицам проводилось определение уровня тропонина I в сыворотке крови через 1, 4, 8, 24, 48 часов после оперативного вмешательства. Также через 24 часа после оперативного вмешательства проводили определение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) в сыворотке крови. Кроме того, у всех обследуемых учитывали наличие или отсутствие искусственного кровообращения во время оперативного вмешательства, а также длительность пережатия аорты.

ЭКГ регистрировали при поступлении пациента в стационар, а также на пятые сутки после операции аортокоронарное шунтирование (АКШ). Эхокардиографическое исследование специалисты проводили до операции и на пятые сутки после оперативного вмешательства. По результатам теста оценивали наличие или отсутствие новых зон гипо- и акинезии.

Роль персонифицированного подхода в диагностике острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста

С целью сравнения шкал для диагностики синдрома старческой астении у лиц с острым коронарным синдромом в исследование было включено 144 истории болезни пациентов (86 мужчин и 58 женщин) с острым коронарным синдромом.

В ходе госпитализации людей с ОКС была проведена оценка на наличие синдрома старческой астении («frailty»). Для оценки синдрома старческой астении были выбраны две шкалы: шкала оценки хрупкости Green [Green P., et al., 2012] и шкала оценки хрупкости Fried [Fried L.P., et al., 2001]. Для оценки связи синдрома старческой астении с клинической картиной и отдаленной смертностью все истории болезни пациентов делились на две группы в зависимости от наличия или отсутствия старческой астении, диагностированной разными методами.

В исследование были включены образцы крови от 1869 человек (1037 мужчин и 829 женщин) с острым коронарным синдромом с целью исследования возрастных изменений гематологических показателей у лиц с острым коронарным синдромом

Кроме стандартных гематологических измерений был проведен анализ таких расчетных индексов как нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛЮ) и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛЮ).

Оценку влияния гипергликемии у людей пожилого и старческого возраста на развитие осложнений острого коронарного синдрома проводили в рамках ретроспективного когортного исследования. Проанализировано 2449 историй болезней пациентов (1414 мужчин и 1035 женщин), проходивших стационарное лечение в период 2017 – 2018 гг., с диагнозом направления «Острый коронарный синдром». Всем пациентам наряду с другими методами обследования проводилось определение уровня глюкозы и креатинина в плазме крови при поступлении в стационар и в динамике при необходимости.

Исследуемыми конечными точками приняты летальный исход и повышение уровня креатинина в плазме крови более чем на 44,2 мкмоль/л или на 25% от исходного уровня

в течение 48-72 ч после введения контрастного вещества при проведении коронароангиографии.

Исследование диагностики острого коронарного синдрома на основе гематологических показателей с применением алгоритмов машинного обучения проводили в рамках проспективного когортного исследования, в рамках которого проанализированы и исследованы образцы крови от 110 пациентов (64 мужчины и 46 женщин), проходивших стационарное лечение с диагнозом направления «Острый коронарный синдром».

Группой сравнения были практически здоровые люди – доноры отделения переливания крови в количестве 110 человек (72 мужчины и 8 женщин). Средний возраст доноров составил $40,3 \pm 10,2$ лет. Доноры также были разделены на три возрастные группы: группа 1 – доноры в возрасте от 18 до 34 лет (молодой возраст), 33 человека (21 мужчина и 12 женщины); группа 2 – доноры в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст), 75 человек (51 мужчина и 24 женщины); группа 3 – пациенты от 60 до 64 лет (пожилой возраст), 2 женщины.

Машинный анализ осуществлялся с применением свободной кроссплатформенной интерактивной интегрированной среды разработки ИСР (англ. Integrated development environment — IDE) Spyder (Scientific Python Development Environment) для научных расчетов на языке Python, обеспечивающей простоту использования функциональных возможностей и легковесность программной части. В качестве библиотеки применялась Scikit-learn – наиболее распространенный выбор для решения задач классического машинного обучения.

Машинное обучение в стратификации риска развития инфаркта миокарда у лиц с острым коронарным синдромом при первичном обследовании изучалось в рамках проспективного пилотного исследования. Критериями включения были: диагноз направления для госпитализации «Острый коронарный синдром», возраст старше 35 лет, критериями исключения были сопутствующие онкологические заболевания и наследственные заболевания крови, возраст менее 35 лет.

Всем пациентам при госпитализации в стационар при первичном лабораторном обследовании наряду с исследованием концентрации сердечного тропонина I высокочувствительным методом производилось исследование общеклинического анализа крови на автоматическом гематологическом 5-diff анализаторе методом проточной цитометрии.

Первым этапом происходил анализ результатов исследования крови для формирования матриц первичной базы данных. Для исследования использовались характеристики трёх субпопуляций лейкоцитов: нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. При этом, анализатором производилась оценка следующих характеристик: размер клетки, на основе измерения осевой потери света (axial light loss, ALL), цитоплазматическая и ядерная сложность на основе измерения интенсивностей промежуточного углового рассеяния (intermediate angle scatter intensities, IAS) и ядерной лобулярности путем измерения интенсивности поляризованного бокового рассеяния (polarized side scatter intensity, PSS). Для оценки методов машинного обучения – 70% (214 случаев) исходной выборки были использованы для обучающей выборки и 30% (93 случаев) – для тестовой выборки.

Для компенсации размера обучающей выборки – в качестве алгоритма для оптимизации был выбран Limited-memory BFGS (Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno algorithm). LFBGS это – квазиньютоновский метод, основанный на накоплении информации о кривизне целевой функции по наблюдениям за изменением градиента [McDowell I., 2006]. В качестве метода машинного обучения был применен ансамблевый метод – бэггинг (bootstrap aggregating). После обучения моделей и их агрегации в ансамбль, проверяли точность на тестовой выборке. В качестве независимых моделей ансамбля использовали искусственные нейронные сети (Artificial Neural Networks, ANNs), продемонстрировавшие наиболее высокие результаты на тестовой выборке. ANNs

представляют собой систему соединенных и взаимодействующих нейронов по Румельхарту [Rumelhart D. E., et al., 1985].

Проведено исследование особенностей показателей крови у лиц с фибрилляцией предсердий (ФП), для чего проанализированы образцы крови от 149 больных (65 мужчин и 84 женщины) с различными формами ФП. Средний возраст составил $72,3 \pm 6,9$ лет.

Далее все обследуемые были разделены в соответствии с клинической картиной и медикаментозной терапией. Первую группу ($n = 46$) образовали люди, получавшие с целью контроля частоты сокращения желудочков (ЧСЖ) дигоксин в сочетании с бета-адреноблокаторами. Вторую группу ($n = 45$) сформировали больные, получавшие для контроля ЧСЖ монотерапию бета-адреноблокаторами. Тип ФП в первых двух группах оценивался как пароксизмальный или рецидивирующий. Третью группу ($n = 58$) составили больные с постоянной тахисистолической симптомной ФП, которым с целью контроля ЧСЖ был ранее ($n = 31$) или в момент включения в протокол ($n = 27$) назначен дигоксин.

Сывороточная концентрация дигоксина (СКД) была определена не менее 1 раза у 27 людей с пароксизмальной формой ФП и у 32 лиц с постоянной формой.

СКД определяли хемилюминесцентным методом на микрочастицах, нижняя граница линейности использованной тест-системы – 0,30 нг/мл, тест-система iDigoxin для платформенных анализаторов «Architect» (Abbott Inc., США).

Точками окончания исследования выступало восстановление синусового ритма или персистенция ФП не менее 7 дней от момента включения человека в протокол.

Проведено когортное наблюдательное исследование по оценке взаимосвязи показателей гемостаза с тактикой ведения пациентов с ФП пожилого и старческого возраста. Были ретроспективно проанализированы истории болезни 52 пациентов (17 мужчин и 35 женщин) старших возрастных групп с постоянной или пароксизмальной формой ФП, получающих антикоагулянтную или антиагрегантную терапию по поводу ФП. Все пациенты получали пероральную антитромботическую монотерапию.

Уровень D-димера определяли методом микролатексной агглютинации на автоматическом коагулометре «ACL 9000» компании «Instrumentation Laboratory» (Бедфорд, США). Во всех случаях забор венозной крови осуществлялся до момента коррекции антитромботической терапии. Таким образом, результаты оценки коагуляционного звена гемостаза максимально точно отражали его состояние на фоне терапии, принимаемой амбулаторно длительно.

На основании параметров гемостаза, анамнеза, сопутствующей терапии были рассчитаны индивидуальные риски по валидированным шкалам тромбоэмболических рисков CHADS2 [Gage B.F., et al., 2001], CHA2DS2-VASc [Lip G. Y. H., et al., 2010] и по шкалам геморрагических рисков HAS-BLED [Pisters R., et al., 2010], HEMORR2HAGES [Gage B. F. et al., 2006] и ATRIA [Fang M. C. et al., 2011].

Экономическая эффективность мониторинга биологических предикторов острого коронарного синдрома

Проведено исследование персонификации управления критическими значениями биологических маркеров неотложных состояний пациентов многопрофильного стационара. В качестве опорного перечня биологических показателей для исследования выбраны, доступные к исследованию на анализаторе неотложных состояний GEM Premier 3500 компании Instrumentation Laboratory (США), установленном в отделе экстренных исследований клиничко-диагностической лаборатории стационара.

Произведено анкетирование 30 врачей анестезиологов-реаниматологов для определения пороговых уровней критических значений по предложенным биологическим показателям. Выполнен анализ литературных источников по теме исследования. На основе пороговых значений, полученных в результате анализа литературных источников и опроса специалистов, сделан ретроспективный анализ всех результатов лабораторных

исследований по выбранным биологическим показателям за 2018 год. Производилась количественная оценка критических значений за выбранный период, а также сравнение выбранных критериев относительно друг друга.

Проведено исследование значения диагностики *in vitro* в оказании медицинской помощи людям с сердечно-сосудистой патологией.

Протокол исследования состоял из трех последовательных этапов.

I. Обзор литературы:

- a) изучение финансирования здравоохранения в РФ;
- b) изучение финансирования, в частности, диагностики *in vitro* (IVD) в РФ.

II. Опрос клиницистов:

- a) количество пролеченных пациентов сердечно-сосудистого профиля;
- b) распределение пациентов по этапам оказания стационарной медицинской помощи:
 - приемное отделение;
 - динамическое наблюдение в стационаре;
 - подготовка к выписке;
- c) объем назначения клиничко-лабораторных исследований:
 - для первичной диагностики;
 - для оценки лечения;
 - для перевода в амбулаторное звено;
- d) оценка значимости групп тестов;
- e) определение количества клинических случаев, когда решение о лечении (определяемое как прекращение, начало или продолжение лечения) основано на результатах IVD-теста.

III. Тест-опрос врачей-клиницистов с множественным выбором, целью которого было определить предполагаемые размеры финансирования, потраченные на IVD тестирование, и затем сравнить их предположение с фактическим финансирами, потраченными на IVD в РФ, рассчитанными на I этапе протокола исследования. Озвучивание реальных затрат, определение их адекватности, по мнению врача. Оценка потребности лечащих врачей в дополнительных лабораторных маркерах сердечно-сосудистой патологии.

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере Dell с процессором Intel(R) Core(TM) i5-6300U при помощи пакета программ статистической обработки «Statistica 10.0», пакета программ статистической обработки «SPSS Statistics 19.0» и программы «Microsoft Office Excel». Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Все показатели обследуемых проверялись на соответствие нормальному распределению с применением критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. Описательная статистика непрерывных количественных величин осуществлялась при нормальном распределении данных выборки в виде среднего значения и 95% ДИ или в виде медианы и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей при ненормальном распределении. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %). Корреляционный анализ выполняли с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена для выборок, отличающихся от нормального распределения. Для определения различия между несколькими несвязанными группами применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием H-критерия Краскела – Уоллиса и U-критерия Манна – Уитни, а также попарное (множественное) сравнение групп с использованием критерия Дункана для выборок с различным объемом и вводили поправку Бонферрони.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и критерия Фишера при частоте встречаемого признака ниже 5. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. Для оценки влияния синдрома старческой астении на отдаленный исход использовалась бинарная логистическая регрессия, данные выражались как отношение шансов с расчетом доверительного интервала. Пороговое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение высокочувствительной методики определения сердечного тропонина I в плазме крови в работу кардиохирургического центра многопрофильного стационара

Целью настоящего этапа исследования стало сравнение стандартной и высокочувствительной методики определения уровня сердечного тропонина I в крови. Коэффициент корреляции Спирмена (r) между результатами 2 методик составил 0,95 при $p < 0,05$ (рисунок 1).

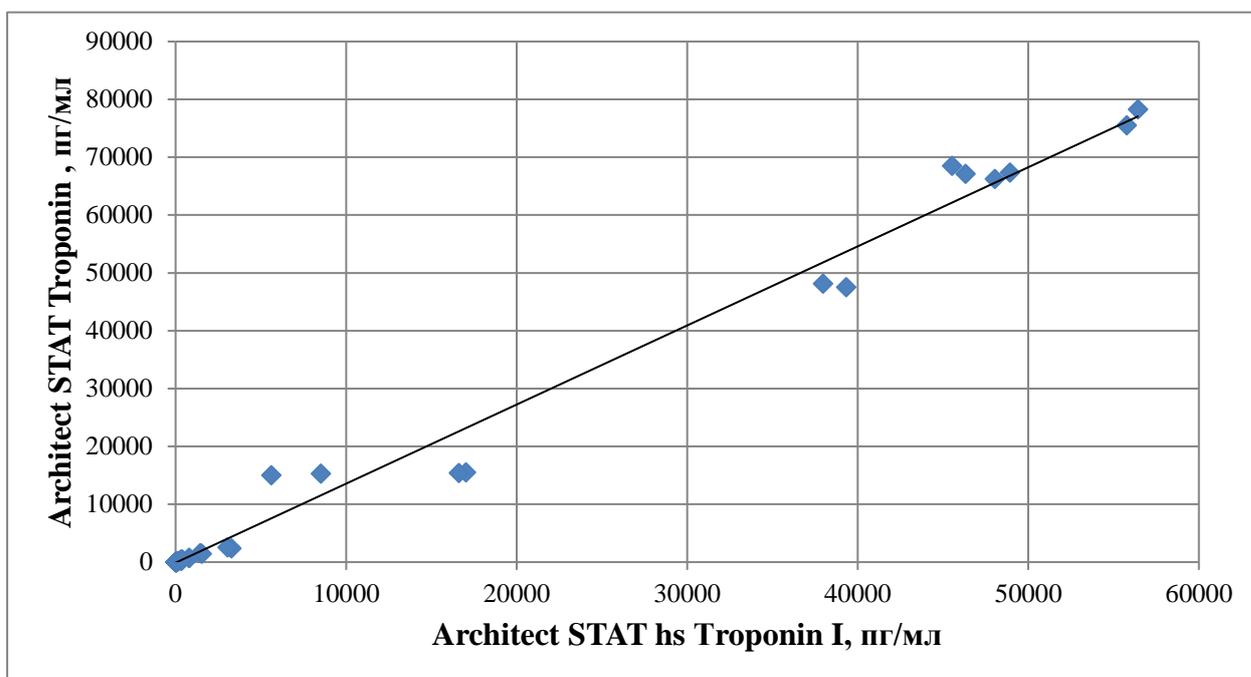


Рисунок 1 – Соотношение результатов исследования уровня тропонина I в плазме крови, измеренных методиками Architect STAT Troponin I и Architect STAT hs Troponin I

В рамках диссертационного исследования в результате интерпретации значений уровня тропонина I в плазме крови, определённого высокочувствительным методом, в соответствии с гендер-специфическими референсными интервалами у 2-х человек изменился прогностический статус. Этот факт имел значение только на этапе базисной оценки уровня биологического показателя. При динамическом наблюдении тех же лиц прогностический статус не зависел от гендер-специфических особенностей, так как уровни тропонина I определялись в диапазоне 99-й перцентили для мужчин и женщин.

Результаты оценки диагностической точности методов определения тропонина I представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка диагностической точности методов определения тропонина I

Базовый уровень	Тропонин I (95% доверительный интервал*)	вч-тропонин I (95% ДИ*)
Чувствительность, %	92,0	96,0
Специфичность, %	70,8	76,0
Диагностическая ценность положительного результата, %	76,7	80,0
Диагностическая ценность отрицательного результата, %	89,5	95,0

Примечание. * – $p < 0,05$. Вч-тропонин – тропонин, определённый высокочувствительным методом.

При анализе показателей работы стационара с начала 2012 г. до середины 2015 г. можно отметить, что внедрение в практику работы многопрофильного стационара высокочувствительного теста на тропонин I привело к увеличению числа людей с ОКС, подвергшихся хирургическим вмешательствам, увеличению доли лиц, которым помощь оказывалась своевременно, а значит, привело к улучшению отдаленного прогноза у людей с этой патологией.

1. В результате исследования показана четкая линейная зависимость стандартной и высокочувствительной методик. Причем, оба метода имеют хорошую сопоставимость и согласованность.

2. Применение высокочувствительной методики определения тропонина I в плазме крови показало более высокую чувствительность, специфичность и диагностическую ценность как положительного, так и отрицательного результата.

3. Использование сниженного диагностического порога для определения некроза миокарда приводит к повышению частоты выявления инфаркта миокарда (ИМ).

4. Использование высокочувствительных тестов на тропонин I у лиц с подозрением на ОКС увеличивает долю больных с ИМ или относящихся к группе высокого риска, что, в свою очередь, приводит к повышению частоты применения хирургических (эндоваскулярных) методов лечения пациентов с малыми увеличениями концентрации тропонина I в плазме крови.

5. Снижение диагностического порога для ИМ приведет к улучшению ведения пациентов с подозрением на ОКС, ранее не относимых в группу высокого риска неблагоприятного исхода.

Определение уровня сердечного тропонина I в плазме крови высокочувствительным методом в трех возрастных группах условно здоровой популяции

Целью данного этапа исследования было изучить возрастные особенности уровня тропонина I, определяемого высокочувствительным методом, в условно здоровой популяции.

Первая группа I период (от 18 до 34 лет) составила 48 человек, с медианой возраста 26 лет. Вторая группа II период (от 35 до 54 лет) составила 65 человек с медианой возраста 42 года. Третья группа (старше 55 лет) составила 52 человека с медианой возраста 63 года.

Референсный диапазон тропонина I составляет от 0 до 26,2 пг/мл. Только 1 обследованный имел значение тропонина I = 0,0 пг/мл. У троих значение тропонина I в три раза превышало референсный диапазон (163,2; 161,8; 103,0 пг/мл), эти значения, как значительно отличающиеся от основной выборки, были исключены из дальнейших статистических расчетов.

Медиана значений концентрации тропонина I в плазме крови в первой группе (I период, от 18 до 34 лет) составила 2,2 пг/мл; во второй группе, II период (от 35 до 54 лет) – 2,4 пг/мл и в третьей группе – 3,7 пг/мл (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика распределения значений тропонина I в плазме крови в обследуемых группах, пг/мл

Возраст, годы	Число наблюдений	Медиана	Межквартильный размах 25 – 75-го перцентилей	Min – Max
18 – 34	48	2,2	1,5 – 3,3	0 – 18,7
35 – 54	65	2,4	1,4 – 3,2	0,4 – 15,5
> 55	52	3,7	2,6 – 6,5	1,4 – 25,1

Установлено, что медиана значений уровня содержания тропонина I в сыворотке крови людей пожилого возраста достоверно отличается от медиан значений данного показателя у людей среднего возраста ($p < 0,05$). В то же время, медианы значений тропонина I первой группы (I период, от 18 до 34 лет) и второй группы (II период, от 35 до 54 лет) достоверно не отличаются друг от друга ($p > 0,05$).

На первом этапе настоящего исследования определяли наличие или отсутствие взаимосвязи между возрастом и уровнем тропонина I во всей когорте. Использовали определение корреляции методом Спирмана, коэффициент равен 0,37, при $p < 0,05$, что соответствует только умеренному уровню силы корреляционной связи, согласно классификации Чеддока.

На следующем этапе оценивали отличия уровня тропонина I между тремя возрастными группами. Согласно дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса ($N = 24$, при $p < 0,05$) выявлено значимое отличие (рисунок 2).

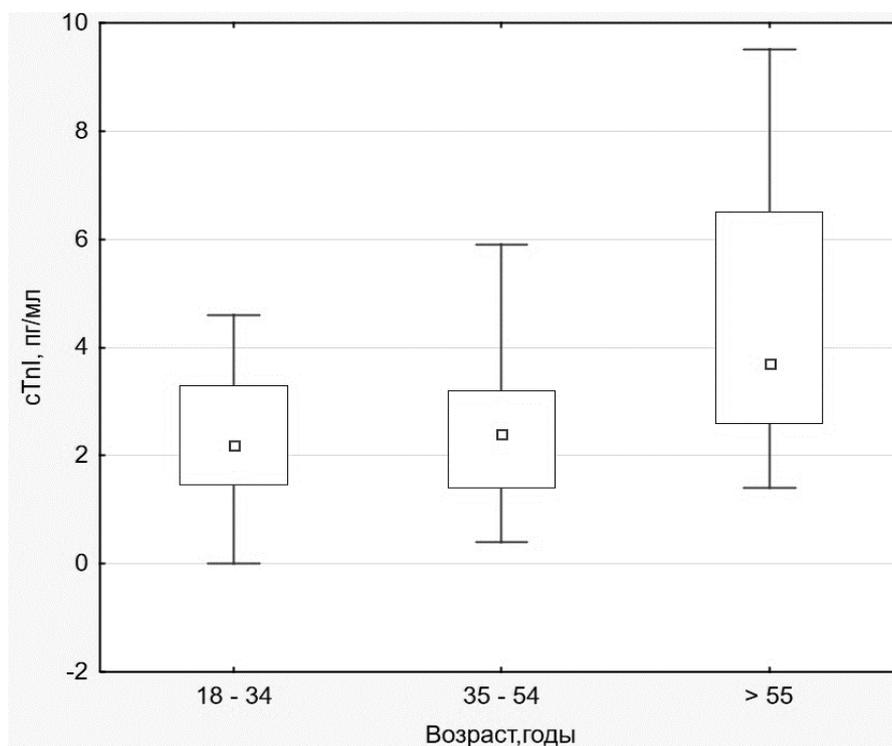


Рисунок 2 – Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, $N = 24$, $p < 0,05$

Таким образом, обследуемую когорту нельзя называть однородной по уровню концентраций тропонина I. Необходимо выделение обособленных возрастных групп для установления собственных референсных интервалов, характерных для каждой.

На следующем этапе статистического анализа проводили попарное (множественное) сравнение групп с применением критерия Дункана для выборок с различным объемом (таблица 3).

Таблица 3 – Критерий Дункана для сТnI, пг/мл

Возраст, годы	Выделенные отличия значимы при $p < 0,05$		
	{1} M=2,8979	{2} M=2,9046	{3} M=5,3531
18 - 34 {1}		0,992350	0,000640
35 - 54 {2}	0,992350		0,000459
> 55 {3}	0,000640	0,000459	

Из анализа следует, что первые две группы однородны и достоверно не отличаются друг от друга. Третья (пожилой возраст), достоверно значимо отличается от первой и второй групп по уровню тропонина I. Учитывая результаты статистического анализа, в обследуемой когорте требуется выделить две возрастные группы: средний возраст (от 18 лет до 54 лет) и пожилой возраст (старше 55 лет). Для каждой из групп необходим собственный референсный интервал для более точной интерпретации результатов обследования.

С появлением высокочувствительных методик определения сердечного тропонина в распоряжении практикующих врачей необходимо уделить особое внимание подбору отдельных референсных пределов для людей старших возрастных групп для более точной дифференциальной диагностики ОКС и представления прогноза течения заболевания.

Оценка корреляции уровней сердечного тропонина I в плазме крови с площадью некроза миокарда у пациентов с летальным исходом

Цель данного этапа исследования состояла в установлении корреляции прижизненных уровней сердечного тропонина I в плазме крови высокочувствительным методом с размерами поражения сердечной мышцы на аутопсийном материале для стратификации риска лиц с инфарктом миокарда и клинико-морфологического прогнозирования развития заболевания.

Всего за 2016 год в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» поступило 968 пациентов с предварительным диагнозом «острый коронарный синдром». Из них 653 (68%) пациентам был поставлен окончательный диагноз «острый инфаркт миокарда» различной локализации. Летальность составила 9%. Было проведено 478 (49%) диагностических коронароангиографических исследований. Более чем в половине случаев острого коронарного синдрома проводилось хирургическое лечение методами стентирования и аортокоронарного шунтирования. (таблица 4).

Таблица 4 – Статистика госпитализаций в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» пациентов с острым коронарным синдромом за 2016 г.

Всего ОКС	968
ИМ	653 (68%)
Летальность, ОКС	89 (9%)
КАГ	478 (49%)
Реваскуляризовано, ИМ (стентирование, АКШ)	376 (57%)

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; КАГ – коронароангиография; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Макроскопическая картина. Наиболее часто встречалось многососудистое поражение коронарных артерий с гемодинамически значимым (до 90%) атеросклеротическим стенозом различных ветвей коронарных артерий и формированием обширного (с вовлечением более 50% рабочей поверхности левого желудочка) ОИМ продолжительностью 18 – 23 часа.

Среди обследуемых людей преобладала 3-я степень атеросклеротического поражения коронарных артерий – 53 человека (78%), у 14 человек (20%) имелась 2-я, у 2 (3%) – 4-я степень. У 9 человек (13%) с размером инфарктированного очага до 45 см² обнаруживали неотчетливые, но минимально достаточные макроскопические признаки инфаркта сердечной мышцы: отечность, взбухание над поверхностью разреза, слабо заметное побледнение. Для оптимизации визуальной оценки очага по Митрофановой Л.Б. [Митрофанова Л.Б., 1999] исследовали нативный или фиксированный в 10% растворе формалина срез, соответственно, через 30 – 60 мин или 1,0 – 1,5 часов. Размеры и площадь инфарктированных участков составляли от 40 см² до 120 см² (в среднем – 72 см²), 95% ДИ 64,4 – 79,4.

Микроскопическая картина. В просветах сосудов микроциркуляторного русла сочетались умеренная дилатация и спазм, неравномерное кровенаполнение, отёк, эритроцитарные и лейкоцитарные стазы с краевым стоянием лейкоцитов, диапедезом единичных сегментоядерных лейкоцитов в строму миокарда. В кардиомиоцитах отмечали дистрофические изменения, зоны цитолиза, и первичноглыбчатого распада, фуксинофильные изменения тинкториальных свойств, гомогенизацию мышечных волокон с лизисом ядер, исчезновение поперечнополосатой исчерченности на границах зоны ишемии (рисунок 3 А, В). Данная морфологическая картина характеризовала давность развития ОИМ до 23 часов. В случаях повторных инфарктов в зонах фоновых изменений определяли рубцовую ткань с многочисленными сосудами и липоматоз (рисунок 3 С, D).

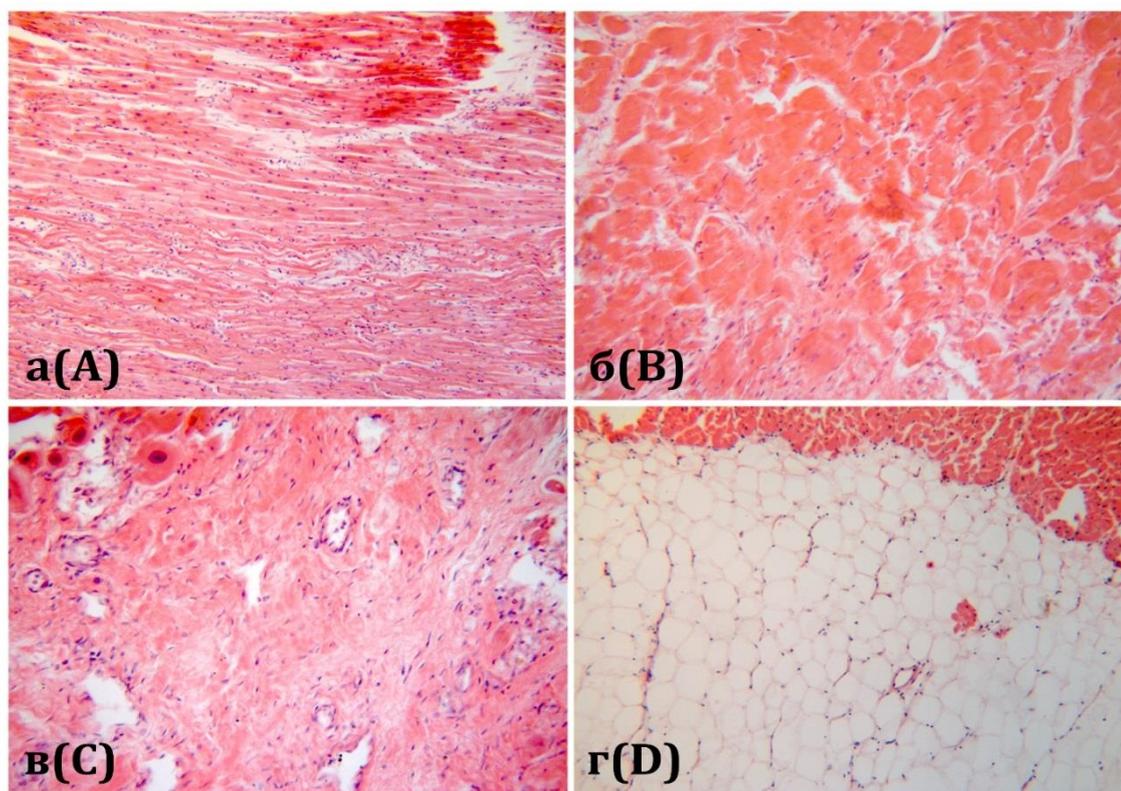


Рисунок 3 – Микроскопическая картина инфаркта миокарда

Примечание. а – Ранние цитоплазматические и ядерные некротические изменения кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100х. б – Ранние цитоплазматические и ядерные некротические изменения кардиомиоцитов. Окраска

гематоксилином и эозином. Увеличение 200х. **в** – Фоновые (рубцово-склеротические) изменения миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100х. **г** – Фоновые (липоматозные) изменения миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100х.

В ходе анализа корреляционной связи между концентрацией сердечного тропонина I в плазме крови и площадью инфарктированной области миокарда коэффициент корреляции Спирмена составил 0,57 ($p < 0,001$), что согласно шкале Чеддока соответствует заметной корреляционной связи.

Статистически значимо более высокие концентрации кардиомаркера и, соответственно, размеры инфаркта определялись у людей с ЭКГ-подъемом сегмента ST, значения U-критерия Манна – Уитни равны $U = 140$ при $p < 0,02$ и $U = 117$ при $p < 0,04$ соответственно.

Значимой корреляции между возрастом и концентрациями тропонина I в крови не отмечалось.

Результаты диссертационного исследования показали возможность применения высокочувствительного метода определения тропонина I как надежного инструмента установления корреляции уровней сердечного тропонина I в плазме крови с размерами поражения сердечной мышцы у людей с острым коронарным синдромом на ранних (до 24 часов) сроках ОИМ и его эффективного использования в качестве дополнительного критерия в комплексных схемах стратификации риска.

Определение сывороточных кардиомаркеров у людей после планового аортокоронарного шунтирования

Целью данного этапа исследования являлась оптимизация мониторинга биологических предикторов инфаркта миокарда у людей, подвергшихся АКШ.

Уровень тропонина I в крови у большинства обследуемых динамически нарастал сразу после оперативного вмешательства вплоть до 24 часов после него, а к моменту определения уровня через 48 часов после операции значительно снижался. Динамика уровня тропонина I у обследуемых лиц представлена на рисунке 4.

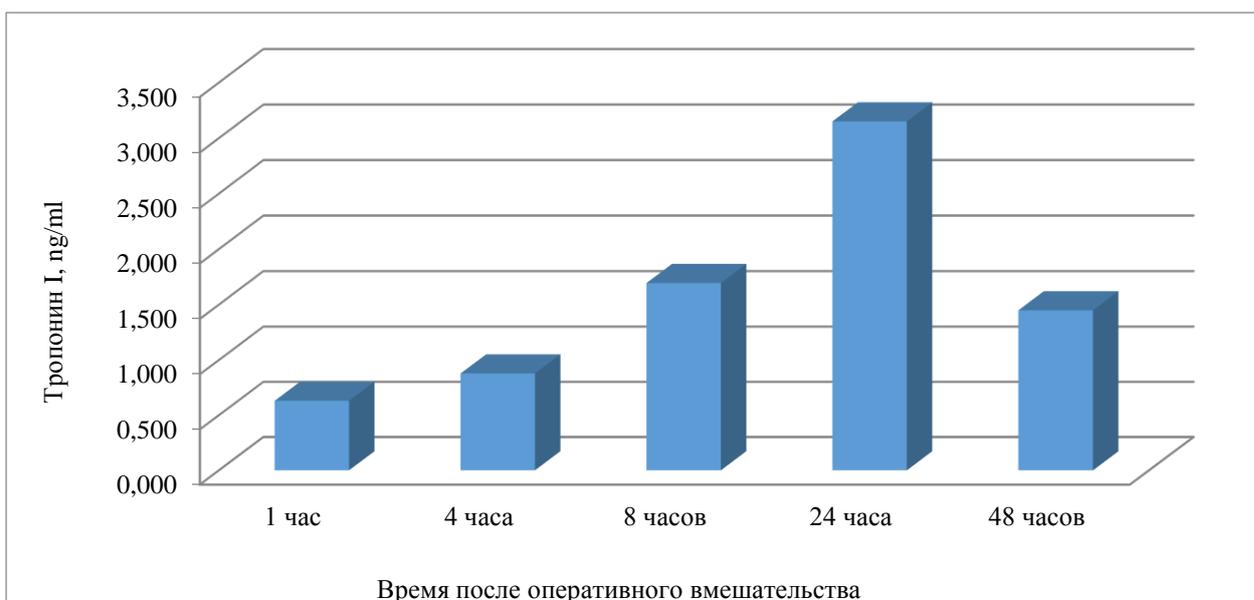


Рисунок 4 – Динамика уровня тропонина I в крови у обследуемых лиц согласно протоколу исследования

При ретроспективном анализе времени пережатия аорты у людей во время операции АКШ и его сопоставлении с динамикой уровня тропонина I в крови наблюдалась

достоверная зависимость. Длительность пережатия аорты достоверно влияет на степень повышения уровня тропонина с коэффициентом корреляции Спирмена 0,54 и $p < 0,05$ и достоверно не влияет на уровень МНП в крови с коэффициентом корреляции Спирмена 0,29 и $p < 0,05$.

Результаты определения уровня МНП в крови у обследуемых лиц выявили превышение референсных значений (160 пг/мл) в 90% случаев. Среднее значение маркера составило 463,28 пг/мл.

Анализ полученного максимального уровня тропонина I и МНП на первые сутки после операции достоверной корреляции не выявил (коэффициент Спирмена 0,28 и $p < 0,05$).

Помимо повышенного уровня тропонина I у троих человек (5%) из обследуемой группы были выявлены ЭКГ признаки периоперационного ИМ (ПИМ).

Максимальное значение тропонина I у большинства людей без подтвержденного периоперационного ИМ значительно превышало (до 60 раз) верхний порог референсных значений (0,028 нг/мл), в то время, как при наличии дополнительных инструментальных признаков ПИМ для постановки диагноза, согласно рекомендациям, достаточно десятикратного повышения.

По результатам очередного этапа диссертационного исследования необходимо сделать следующие выводы.

1. Уровень кардиоспецифического тропонина I в плазме крови возрастал у всех людей, перенесших АКШ, и достигал, в большинстве случаев, максимума к концу первых суток с тенденцией к снижению на вторые сутки, что согласуется с литературными данными.

2. Длительность пережатия аорты достоверно влияет на степень повышения уровня тропонина в крови с коэффициентом корреляции Спирмена 0,58 и $p < 0,05$ и достоверно не влияет на уровень МНП с коэффициентом корреляции Спирмена 0,26 и $p < 0,05$.

3. Уровень МНП в сыворотке крови лиц, перенесших АКШ, к концу первых суток был выше максимальной величины референсных значений (160 пг/мл) у 90% больных.

4. Максимальное значение тропонина I в крови у большинства людей без подтвержденного периоперационного ИМ значительно превышало (до 60 раз) верхний порог референсных значений (0,028 нг/мл).

5. Корреляции между значением тропонина I и МНП у людей, перенесших АКШ, не выявлено (коэффициент Спирмена 0,28 и $p < 0,05$).

6. Использование кардиомаркеров в комплексной оценке раннего и позднего послеоперационного риска смертности у людей, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, является оправданным и необходимым.

Сравнительная оценка шкал для диагностики синдрома старческой астении у лиц с острым коронарным синдромом

Целью данного этапа исследования было сравнить два метода выявления старческой астении и оценить связь отдалённых исходов и данного синдрома, диагностированного разными методами (шкалой Fried и шкалой Green) при анализе материалов истории болезни пациентов с острым коронарным синдромом.

В исследование были включены истории болезни от 144 человек с ОКС, у 18 (12,5%) был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST, 59 (41,0%) человек имели ИМ без подъема сегмента ST и 67 (46,5%) – нестабильную стенокардию. Коронароангиография была проведена у 123 (85,4%) человек с ОКС, чрезкожное коронарное вмешательство – 74 (51,4%) людям, аортокоронарное шунтирование – 12 (8,3%), на консервативной тактике лечение находилось 58 (40,3%) человек.

Синдром старческой астении (ССА) у лиц с ОКС по критериям шкалы Green был выявлен в 16,7% (24 человека из 144) случаев, в то время как по критериям шкалы Fried 26,4% (38 из 122) людей с ОКС имели данный синдром. Только у 9 человек ССА был выявлен одновременно по критериям обеих шкал. Медиана возраста людей с ССА по шкале Green составил 79,5 (71,0; 87,8) лет и без ССА – 68,0 (63,0; 74,0) лет ($p < 0,001$). По шкале Fried медиана возраста людей с ССА – 72,5 (66,8; 81,0) года и без ССА – 69,0 (63,0; 78,0) лет ($p = 0,078$).

При оценке распространенности ССА у лиц с ОКС в разных возрастных группах было выявлено, что при использовании шкалы Green количество людей с ССА статистически значимо больше в возрастной группе старше 75 лет по сравнению с более молодыми группами ($p < 0,001$). При оценке ССА методом Fried наблюдалась тенденция к увеличению частоты встречаемости данного синдрома у более возрастных людей, статистически значимых отличий не было получено в рассматриваемых группах. В таблице 5 представлены данные по количеству лиц с ССА, оцененной разными методами (шкала Green и шкала Fried).

Таблица 5 – Количество людей с ССА и без ССА в разных возрастных группах

	41 – 59 лет	60 – 74 года	Старше 75 лет
Метод Green (n = 144)			
без ССА, n (%)	22 (100,0)	69 (89,6)	29 (64,4)
с ССА, n (%)	0 (0,0)	8 (10,4)	16 (35,6)*#
Метод Fried (n = 122)			
без ССА, n (%)	12 (75,0)	46 (74,2)	26 (59,1)
с ССА, n (%)	4 (25,0)	16 (25,8)	18 (40,9)

Примечание. * $p < 0,001$ – между людьми возрастных групп 60 – 74 года и старше 75 лет. # $p = 0,001$ между людьми возрастных групп 41 – 59 лет и старше 75 лет.

По результатам диссертационного исследования, у лиц старше 75 лет частота старческой астении была выше по сравнению с более молодыми. Следует отметить, что использование шкалы Green не выявило людей с синдромом старческой астении в группе лиц моложе 60 лет, в отличие от использования шкалы Fried.

Обе шкалы в силу наличия таких тестов как измерение скорости ходьбы, силы рукопожатия и длинные опросники по определению физической активности представляет собой достаточно трудоемкий процесс оценки старческой астении у пациентов неотложной кардиологии. Наиболее обосновано применение методики оценки старческой астении по шкале Green ввиду её значимой персонификации за счёт учёта сывороточной концентрации альбумина и разделения трёх из четырёх критериев (концентрация альбумина в сыворотке, сила рукопожатия, скорость походки) на квартили, каждому из которых присвоен свой оценочный балл.

Возрастные изменения гематологических показателей у людей с острым коронарным синдромом

Целью данного этапа исследования стало изучение возрастных изменений гематологических показателей у людей с острым коронарным синдромом.

Показатели лейкоцитарного звена. При оценке возрастных изменений показателей крови, характеризующих лейкоцитарное звено, у людей с ИМ было показано, что с увеличением возраста наблюдается снижение общего количества лейкоцитов ($p < 0,001$). Люди старческого возраста имели статистически значимо ниже количество лейкоцитов в крови по сравнению с аналогичными показателями у лиц пожилого ($p = 0,012$) и среднего ($p = 0,005$) возрастов (таблица 6).

Таблица 6 – Лейкоцитарные показатели у людей с ОКС разных возрастных групп

Люди с инфарктом миокарда						
Группа обследованных, возраст	WBC, *10 ⁹ /л	NEU, *10 ⁹ /л	LYM, *10 ⁹ /л	MON, *10 ⁹ /л	EOS, *10 ⁹ /л	BAS, *10 ⁹ /л
35 – 59 лет n = 190 (группа 1)	9,07 (7,58; 0,7)	5,56 (4,43; 7,08)	2,19 (1,78; 2,82)	0,75 (0,59; 0,92)	0,157 (0,098; 0,240)	0,079 (0,059; 0,102)
60 – 74 года n = 399 (группа 2)	8,89 (7,2; 10,7)	5,47 (4,22; 7,51)	2,04 (1,55; 2,59)	0,71 (0,53; 0,92)	0,147 (0,063; 0,245)	0,078 (0,06; 0,078)
75 – 89 лет n = 290 (группа 3)	8,38 (6,46; 10,5)	5,39 (3,8; 7,49)	1,7 (1,27; 2,36)	0,65 (0,49; 0,80)	0,132 (0,07; 0,229)	0,07 (0,05; 0,09)
<i>p</i> (гр. 1 и гр. 2)	0,438	0,882	0,004	0,281	0,065	0,72
<i>p</i> (гр. 1 и гр. 3)	0,005	0,37	<0,001	<0,001	0,012	0,007
<i>p</i> (гр. 2 и гр.3)	0,012	0,315	<0,001	<0,001	0,478	0,004

Распределение показателей эритроидного звена по группам представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Эритроцитарные показатели у людей с ОКС разных возрастных групп

Группа обследованных, возраст	35 – 59 лет (группа 1)	60 – 74 года (группа 2)	75 – 89 лет (группа 3)	<i>p</i> (гр. 1 и гр. 2)	<i>p</i> (гр. 1 и гр. 3)	<i>p</i> (гр. 2 и гр. 3)
Мужчины с инфарктом миокарда						
Показатель	n = 169	n = 235	n = 100			
RBC, *10 ¹² /л	4,94 (4,47; 5,9)	4,71 (4,28; 5,16)	4,43 (3,96; 4,87)	0,003	<0,001	<0,001
HGB, г/дл	14,5 (13,6; 15,6)	13,9 (12,7; 15,3)	13,2 (11,3; 14,5)	0,001	<0,001	0,001
HCT	44,7 (41,6; 47,2)	42,6 (39,2; 46,4)	40,0 (35,1; 44,4)	0,001	0,001	0,001
Женщины с инфарктом миокарда						
	n = 21	n = 164	n = 190			
RBC, *10 ¹² /л	4,57 (4,16; 4,96)	4,39 (4,08; 4,73)	4,18 (3,82; 4,64)	0,161	0,020	0,003
HGB, г/дл	12,5 (11,6; 13,7)	12,7 (11,6; 13,6)	12,1 (10,9; 13,0)	0,964	0,097	<0,001
HCT	38,8 (36,8; 42,9)	39,4 (36,4; 42,2)	37,5 (33,7; 40,8)	0,919	0,090	0,001

Примечание. *p* – уровень значимости, *гр.* – сокращенно группа, **RBC** – количество эритроцитов в крови, **HGB** – концентрация общего гемоглобина в крови, **HCT** – гематокрит.

В группе лиц с ИМ с увеличением возраста наблюдалось статистически значимое снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и уровня гематокрита как у мужчин, так и женщин. В группе мужчин с ИМ статистически значимое изменение в сторону снижения рассматриваемых показателей происходило с возрастной группы 60 – 74 года и продолжало статистически значимо снижаться в группе лиц старческого возраста ($p < 0,001$). В то время как у женщин с ИМ статистически значимое снижение исследуемых показателей наблюдалось в группе 75 – 89 лет по сравнению с более молодыми людьми ($p = 0,003$, $p < 0,001$, $p = 0,001$ для количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и уровня гематокрита соответственно).

С увеличением возраста в группе лиц с ИМ наблюдалось постепенное снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (медиана MCH в возрасте 35 – 59 лет составила 29,4 (28,1; 30,6) пг; 29,2 (28,0; 30,6) пг в 60 – 74 года и 28,8 (27,3; 29,9) пг в 75 – 89 лет при $p = 0,001$) и постепенное увеличение коэффициента вариации ширины распределения эритроцитов по объему (медиана RDW-CV в возрасте 35 – 59 лет составила 11,9 (11,5; 12,5), 12,2 (11,6; 12,9) в возрасте 60 – 74 года и 12,3 (11,7; 13,5) в 75 – 89 лет при $p < 0,001$).

Количество людей мужского пола с инфарктом миокарда в возрасте 75 – 89 лет с концентрацией гемоглобина ниже 13,0 г/дл статистически значимо было выше в 1,7 раз по сравнению с людьми в возрасте 60 – 74 года и в 2,6 раза выше по сравнению со средневозрастной группой (35 – 59 лет). Подобная картина наблюдалась среди лиц и женского пола с инфарктом миокарда. Количество женщин в возрасте 75 – 89 лет, имеющих концентрацию гемоглобина ниже 12,0 г/дл, было почти в 1,5 раза выше по сравнению с женщинами 60 – 74 лет и в 1,3 раза выше, чем у женщин в возрасте 35 – 59 лет (рисунок 5).

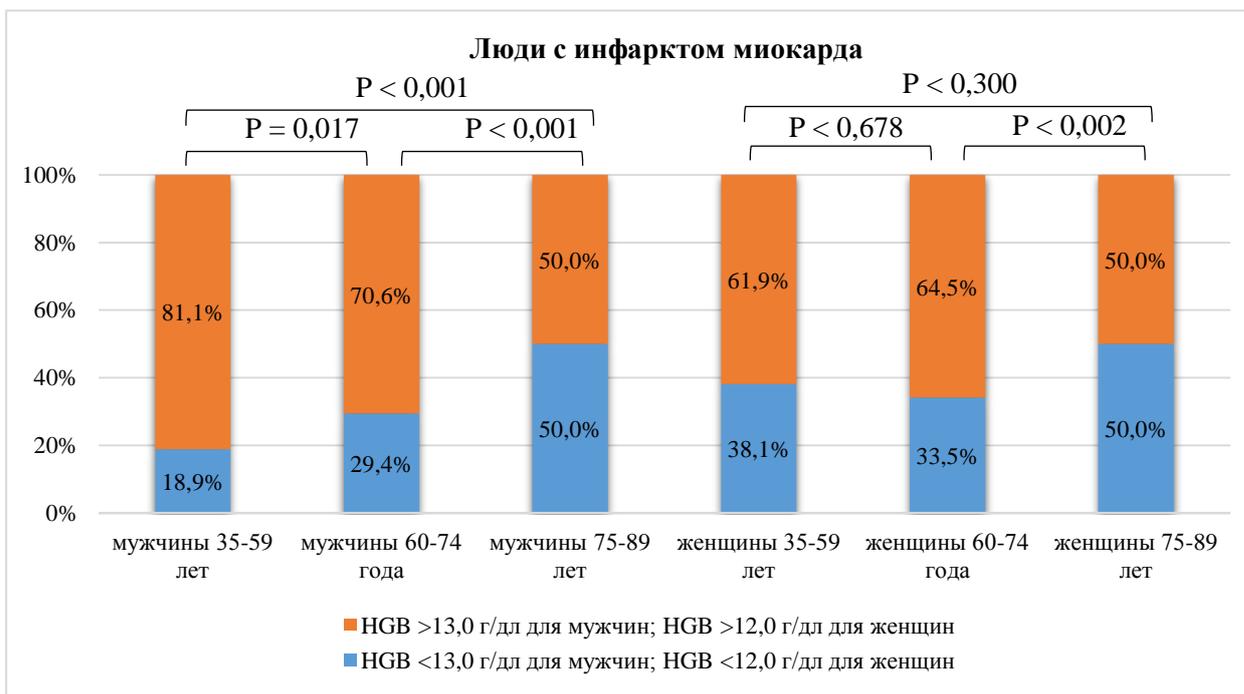


Рисунок 5 – Соотношение людей с ИМ, имеющих низкую концентрацию гемоглобина, к лицам с нормальной концентрацией гемоглобина

Распределение показателей тромбоцитарного звена представлено в таблице 8. По результатам полученных данных лиц в возрасте 75 – 89 лет с ИМ и нестабильной стенокардией имели статистически значимое пониженное количество тромбоцитов и уровень тромбокриты по сравнению со средневозрастной группой лиц и людей пожилого возраста. В контрольной группе, несмотря на наличие тенденции к снижению количества тромбоцитов с повышением возраста, статистически значимых отличий не было получено.

Таблица 8 – Расчетные показатели и показатели тромбоцитарного звена у людей с ОКС разных возрастных групп

Люди с инфарктом миокарда						
Группа обследованных, возраст	PLT, *10 ⁹ /л	MPV, фл	PDW	PCT	НЛО	ТЛО
35 – 59 лет n = 190 (группа 1)	245,5 (208,0; 300,0)	8,7 (7,5; 10,0)	19,9 (19,2; 20,8)	0,219 (0,18; 0,26)	2,41 (1,81; 3,44)	112,4 (84,0; 154,2)
60 – 74 года n = 399 (группа 2)	249 (204,0; 297,0)	8,7 (7,8; 9,8)	19,9 (19,3; 20,7)	0,217 (0,185;0,2 6)	2,63 (1,89; 3,98)	119,7 (92,7; 161,5)
75 – 89 лет n = 290 (группа 3)	232,5 (188,0; 283,0)	8,6 (7,5; 9,6)	20,0 (19,2; 20,7)	0,20 (0,16; 0,23)	2,96 (2,02; 4,89)	129,7 (99,6; 184,3)
<i>p</i> (гр. 1 и гр. 2)	0,991	0,702	0,622	0,857	0,07	0,011
<i>p</i> (гр. 1 и гр. 3)	0,013	0,423	0,708	<0,001	<0,001	<0,001
<i>p</i> (гр.2 и гр.3)	0,003	0,148	0,87	<0,001	0,014	0,021

Примечание. *p* – уровень значимости, *гр.* – сокращенно группа, **PLT** – количество тромбоцитов в крови, **MPV** – средний объем тромбоцитов, **PDW** – ширина распределения тромбоцитов по объему, **PCT** – тромбокрит, **НЛО** – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, **ТЛО** – тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение.

Расчетные показатели: нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО). Расчетные показатели НЛО и ТЛО статистически значимо были выше у людей с ИМ по сравнению с людьми с нестабильной стенокардией ($p < 0,001$) и контрольной группой ($p < 0,001$).

При этом данные индексы имели наибольшие значения в старших возрастных группах. Люди в возрасте 75 – 89 лет с ИМ имели наибольшие значения рассматриваемых показателей – НЛО = 2,96 (2,02; 4,89), ТЛО = 129,7 (99,6; 184,3), которые статистически значимо отличались от людей возрастных групп 60 – 74 года – НЛО = 2,63 (1,89; 3,98), $p = 0,014$ и ТЛО = 119,7 (92,7; 161,5), $p < 0,001$, и 35 – 59 лет – НЛО = 2,41 (1,81; 3,44), $p = 0,021$ и ТЛО = 112,4 (84,0; 154,2), $p < 0,001$.

Статистически значимое повышение у людей с нестабильной стенокардией наблюдалось только для ТЛО, и оно было статистически значимо в возрастной группе 75 – 89 лет. В контрольной группе было получено незначительное, но статистически значимое увеличение НЛО ($p = 0,001$) и ТЛО ($p = 0,016$) у лиц 75 – 89 лет по сравнению с людьми среднего возраста.

Подводя итоги очередного этапа диссертационного исследования, необходимо сделать следующие выводы.

1. Люди с инфарктом миокарда вне зависимости от возрастной группы имеют более
3. Вне зависимости от рассматриваемой патологии все лица имели статистически значимое снижение количества лимфоцитов в пожилом и старческом возрастах.
4. Вне зависимости от рассматриваемой патологии у всех людей наблюдалось статистически значимое снижение показателей эритроидного ростка.

5. Количество лиц, имевших концентрацию гемоглобина ниже установленных референтных границ, было статистически значимо больше у лиц с ИМ и нестабильной стенокардией в каждой возрастной группе по сравнению с контрольной группой людей.

6. У людей пожилого и старческого возрастов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией статистически значимо наблюдалось снижение количества тромбоцитов и тромбокрит, возрастной динамики по данным показателям в контрольной группе не наблюдалось.

7. Лица с инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста имеют более высокие значения таких расчетных индексов как нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение по сравнению со средневозрастными людьми с ИМ, а также в сравнении с людьми с нестабильной стенокардией и контрольной группами.

Оценка влияния гипергликемии на исходы острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста

Цель данного этапа исследования – определить значение гликемического мониторинга у людей пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом на этапе госпитализации.

Новизна исследования обусловлена отсутствием российских публикаций, освещающих репрезентативные когорты людей пожилого и старческого возраста с ОКС относительно мониторинга уровня глюкозы в крови на госпитальном этапе.

Из 2945 человек с предварительным диагнозом ОКС в результате применения критериев исключения в исследуемую когорту было включено 2449 человек. В том числе 157 человек (6%) с окончательным диагнозом повторный инфаркт миокарда и 103 пациента (4%) с летальными исходами. Хирургические методы лечения применялись у 1874 человек, что составляет большинство случаев ОКС (76%). Коронароангиографическое исследование проводилось у 63% людей ($n = 1512$). Баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий проводились у 927 человек (38%). Аортокоронарное шунтирование – у 72 человек (3%). Прочие операции выполнялись в менее чем 2% случаев.

Для оценки лиц с ОКС все три возрастные группы были распределены на три подгруппы каждая, согласно уровню глюкозы в крови при первичном обследовании (таблица 9). Опорные уровни глюкозы 7,0 и 11,1 ммоль/л были взяты на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению сахарного диабета [Puavilai G., et al., 1999].

Таблица 9 – Распределение людей с ОКС по возрасту и уровню глюкозы в крови при первичном обследовании

Возраст, лет	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л					
	Подгруппа А (< 7,0)		Подгруппа В (7,0 – 11,1)		Подгруппа С (> 11,1)	
	n	Me	n	Me	n	Me
Группа 1 (35 – 59)	435 (76%)**	5,6 (5,1; 6,1)	111 (19%)**	8,1 (7,5; 9,1)	29 (5%)**	13,4** (12,3; 18,1)
Группа 2 (60 – 74)	664 (65%)*	5,7 (5,3; 6,2)	252 (25%)*	8,0 (7,3; 9,3)	102 (10%)*	14,8* (12,6; 18,4)
Группа 3 (≥ 75)	519 (61%)*.**	5,7 (5,3; 6,2)	268 (31%)*.**	8,2 (7,5; 9,4)	69 (8%)*	14,1*.** (12,6; 17,0)

Примечание. **n** – количество человек в группе; **Me** – медиана и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей концентрации глюкозы. * Имеется значимое отличие от группы 1 ($p < 0,05$). ** Имеется значимое отличие от группы 2 ($p < 0,05$).

По данным проведённого диссертационного исследования количество людей с концентрацией глюкозы в крови более 11,1 ммоль/л значительно выше в группах пожилого (от 60 до 74 лет) и старческого возраста (≥ 75 лет), чем в группе лиц среднего возраста (от 35 до 59 лет) ($p < 0,05$). Достоверного различия по количеству людей с концентрацией глюкозы выше 11,1 ммоль/л между возрастными группами 2 и 3 не выявлено ($p = 0,143$). Представленная картина по численности лиц с патологическим уровнем глюкозы прямо коррелирует с современной заболеваемостью сахарным диабетом 1 и 2 типа в Российской Федерации [Dedov I. I., et al., 2018]. Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимого отличия в уровне глюкозы в подгруппах А и В. В свою очередь, значимое отличие выявлено в подгруппе С между всеми тремя возрастными группами. Концентрация глюкозы при первичном обследовании значительно выше у людей пожилого и старческого возраста, чем в группе лиц от 35 до 59 лет. Выявленные закономерности подтверждают частое наличие коморбидности у людей пожилого и старческого возраста, требующей индивидуального подхода к этой группе пациентов [Alexander K. P., et al., 2007; Prejean S. P., et al., 2018].

С возрастом количество людей с нарушениями функций почек после введения контрастного вещества в обследуемой группе с ОКС существенно увеличивалось. Значимое отличие выявлено между группами среднего (35 – 59 лет) и старческого возраста (≥ 75 лет), а также, между группами пожилого (60 – 74 лет) и старческого возраста (≥ 75 лет) (таблица 10). Пожилые люди страдают от тех же типов заболеваний почек, что и молодые люди, но само старение связано с постепенным снижением предполагаемой скорости клубочковой фильтрации, что приводит к снижению функционального резерва и делает человека более уязвимым к патологическим воздействиям гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и токсичности лекарств. Наложение связанных со старением заболеваний на заболевания почек, развивающиеся в пожилом возрасте, делает клиническую картину более стёртой, а постановку диагноза более сложной. У пожилых лиц с нарушенными функциями почек следует учитывать часто отклоняющийся от нормы метаболизм лекарств, что обязывает лечащего врача обеспечивать персонифицированный подход в диагностике и лечении [Perkowska-Ptasinska A., et al., 2018].

Таблица 10 – Распределение людей с повышением уровня креатинина в плазме крови на более чем 44,2 мкмоль/л или на 25% в течение 48 – 72 ч после применения контрастного вещества при исходном уровне в пределах референсного диапазона

Возраст, лет	n	Me, мкмоль/л
35 – 59	14 (3 %)	84,5 (75,0; 97,0)
60 – 74	34 (5 %)	86,0 (78,0; 96,0)
≥ 75	34 (10 %) *, **	86,5 (78,0; 95,0)

Примечание. **n** – количество человек в группе; **Me** – медиана и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей. * Имеется значимое отличие от группы 1 ($p < 0,05$). ** Имеется значимое отличие от группы 2 ($p < 0,05$).

Один из этапов диссертационного исследования включал 103 (4%) пациента с летальными исходами с диагнозом ОКС. Выявлено увеличение относительного количества пациентов с летальными исходами в группах с увеличением уровня глюкозы в крови при первичном обследовании (таблица 11). Однако значимое отличие выявлено только между группами пациентов с уровнем глюкозы при поступлении менее 7,0 ммоль/л и группой пациентов с уровнем глюкозы более 11,1 ммоль/л. Данная корреляция между количеством летальных исходов и уровнем глюкозы при первичном обследовании позволяет применять исследование уровня глюкозы в качестве дополнительного критерия в стратификации рисков и исходов у пациентов с ОКС.

Таблица 11 – Распределение пациентов по уровню глюкозы при первичном обследовании и результатам госпитализации

Уровень глюкозы, ммоль/л	Результативный признак		Количество человек
	Летальный исход	Выписка	
< 7,0	44	1574	1618
От 7,0 до 11,1	41	590	631
> 11,1	18	182	200
Всего	103	2346	2449

Выявлено достоверное отличие по количеству лиц с ПИМ между подгруппой А с уровнем глюкозы при первичном обследовании менее 7,0 ммоль/л и подгруппами В и С с концентрацией глюкозы в крови от 7,0 до 11,1 и более 11,1 ммоль/л соответственно ($p = 0,0064$; $p = 0,0001$). Однако достоверного различия между группами В и С не выявлено ($p = 0,0844$). Таким образом, связь между факторным и результативными признаками статистически значима. Уровень значимости $p < 0,001$. Представленная статистическая картина указывает на высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий у людей с ОКС и патологическим уровнем глюкозы в крови, что коррелирует с литературными данными [Bauters С., et al., 2016].

Высокий уровень глюкозы в крови у людей пожилого и старческого возраста с ОКС достоверно коррелирует с летальными исходами и повторными инфарктами миокарда, что позволяет применять данный показатель в роли биологического маркера развития неблагоприятных исходов при поступлении данной когорты в стационар.

Применение алгоритмов машинного обучения на основе гематологических показателей для диагностики острого коронарного синдрома

Основной целью настоящего этапа исследования было улучшение качества оказания медицинской помощи людям с острым коронарным синдромом при первичном контакте на госпитальном этапе.

При применении алгоритма достигается правильность (accuracy) 0,955 на тестовой выборке. Предложенные алгоритмы правильно классифицировали 34 из 36 пациентов и 30 из 31 условно здоровых лиц.

Результат достигается за счет применения метода главных компонент (Principal Component Analysis, PCA) на исходной базе данных и последующего машинного обучения.

В таблице 12 и на рисунке 6 показано влияние количества моделей в ансамбле на точности предсказания. Ансамбль, состоящий из 7 нейронных сетей, продемонстрировал лучшие результаты на тестовой выборке.

Таблица 12 – Влияние количества моделей в ансамбле на точности предсказания

Количество моделей в ансамбле	Accuracy	Recall	Presicion	AUC-ROC
1	0,881	0,886	0,886	0,880
2	0,896	0,886	0,912	0,896
3	0,881	0,857	0,910	0,882
4	0,925	0,914	0,941	0,925
5	0,940	0,943	0,943	0,940
6	0,940	0,943	0,943	0,940
7	0,955	0,971	0,944	0,955
8	0,940	0,943	0,943	0,940
9	0,940	0,943	0,943	0,940
10	0,940	0,943	0,943	0,940

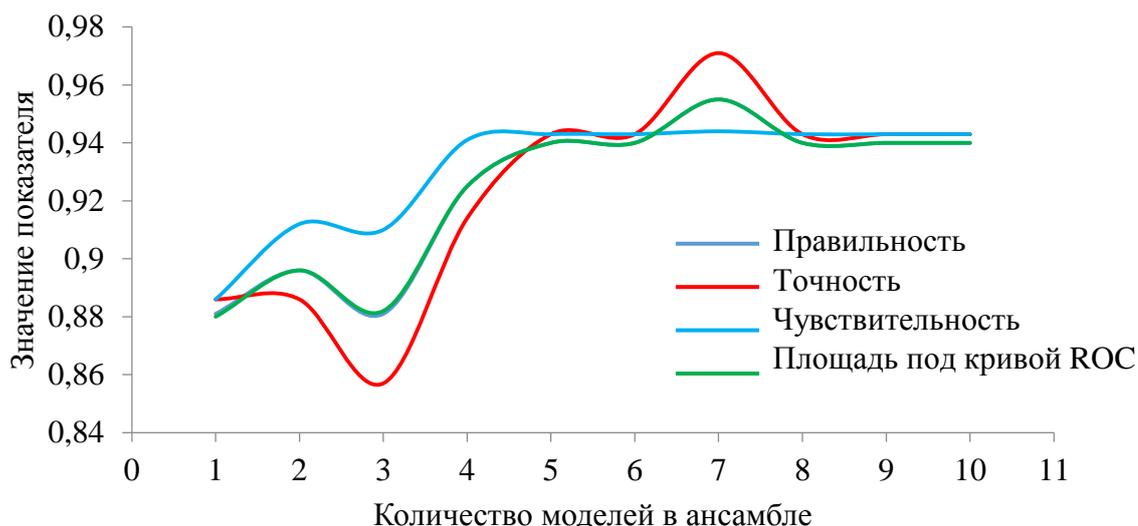


Рисунок 6 – Влияние количества моделей в ансамбле на точности предсказания

В таблице 13 и на рисунке 7 показано влияние главных компонент на точность предсказания. Очевидно, что в 4-мерном подпространстве ансамбль демонстрирует наилучшую точность предсказания на тестовой выборке.

Таблица 13 – Влияние главных компонент на точности предсказания

Количество главных компонент	Accuracy	Recall	Precision	AUC-ROC
1	0,746	0,571	0,909	0,754
2	0,896	0,914	0,889	0,895
3	0,911	0,971	0,872	0,908
4	0,955	0,971	0,944	0,955
5	0,866	0,829	0,906	0,867
6	0,866	0,857	0,882	0,866

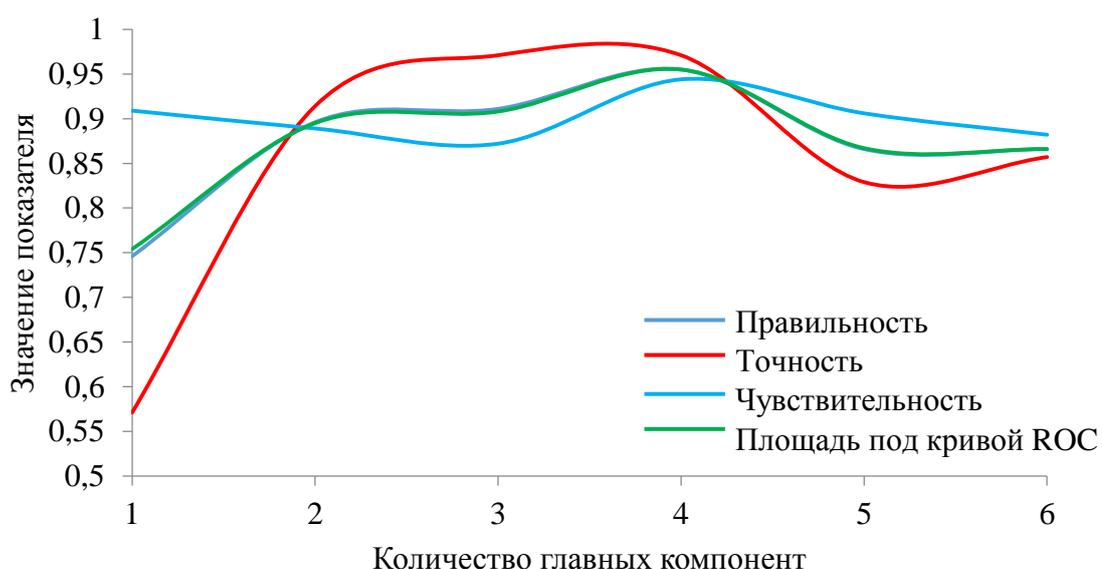


Рисунок 7 – Влияние главных компонент на точности предсказания

Наряду с нейронными сетями были также исследованы следующие популярные алгоритмы машинного обучения в ансамблях: метод ближайших k соседей (k-nearest neighbors), логистическая регрессия (logistic regression), метод опорных векторов (SVM), наивный байесовский классификатор (Naive Bayes), случайные леса (random forest), AdaBoost и Gradient Boosting. В таблице 14 представлены результаты сравнения моделей.

Таблица 14 – Сравнение метрик алгоритмов на тестовой выборке

Алгоритмы	Accuracy	Recall	Precision	AUC-ROC
ANNs-Ensemble	0,955	0,971	0,944	0,955
k-nearest-neighbors	0,910	0,886	0,934	0,910
AdaBoost	0,880	0,857	0,909	0,882
Random forest	0,746	0,600	0,875	0,875
Naive Bayes	0,716	0,629	0,786	0,716
SVM	0,761	0,886	0,721	0,755
Gradient Boosting	0,836	0,771	0,900	0,836
Logistic Regression	0,776	0,857	0,750	0,776

Ансамбль нейронных сетей (ANNs) продемонстрировал доминирование над другими моделями на тестовой выборке. Таблица 15 демонстрирует матрицу ошибок ансамбля нейронных сетей на тестовой выборке, где 34 истинно-положительных из 36 и 30 истинно-отрицательных из 31 диагнозов были классифицированы правильно.

Таблица 15 – Матрица ожидания на тестовой выборке

		Экспертная оценка	
		Отрицательная	Положительная
Классификация модели	Отрицательная	30	2
	Положительная	1	34

На рисунке 8 продемонстрирована ROC кривая тестовой выборки, из которой следует высокое качество ансамбля.

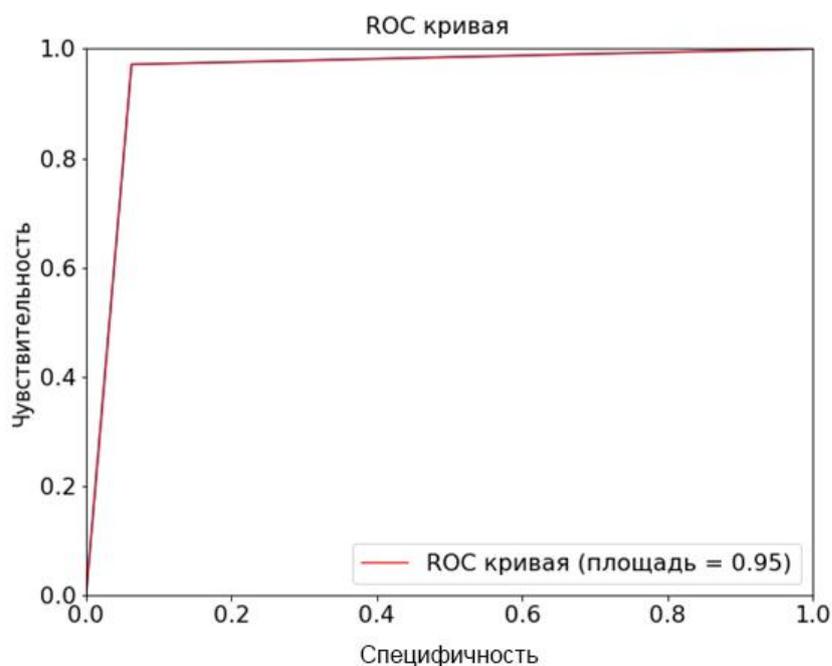


Рисунок 8 – Кривая ROC на тестовой выборке

На рисунке 9 изображены поля вероятности для классификации диагнозов в двухмерном подпространстве, где оси соответствует двум главным компонентам. Эти поля можно рассматривать, как зрение нейронных сетей для неизвестных случаев. Упрощенно говоря, если пациент окажется в красном поле, то ансамбль нейронных сетей предположит наиболее высокую вероятность для отрицательного диагноза, если пациент окажется в синем поле, то – наиболее высокую вероятность для положительного диагноза.

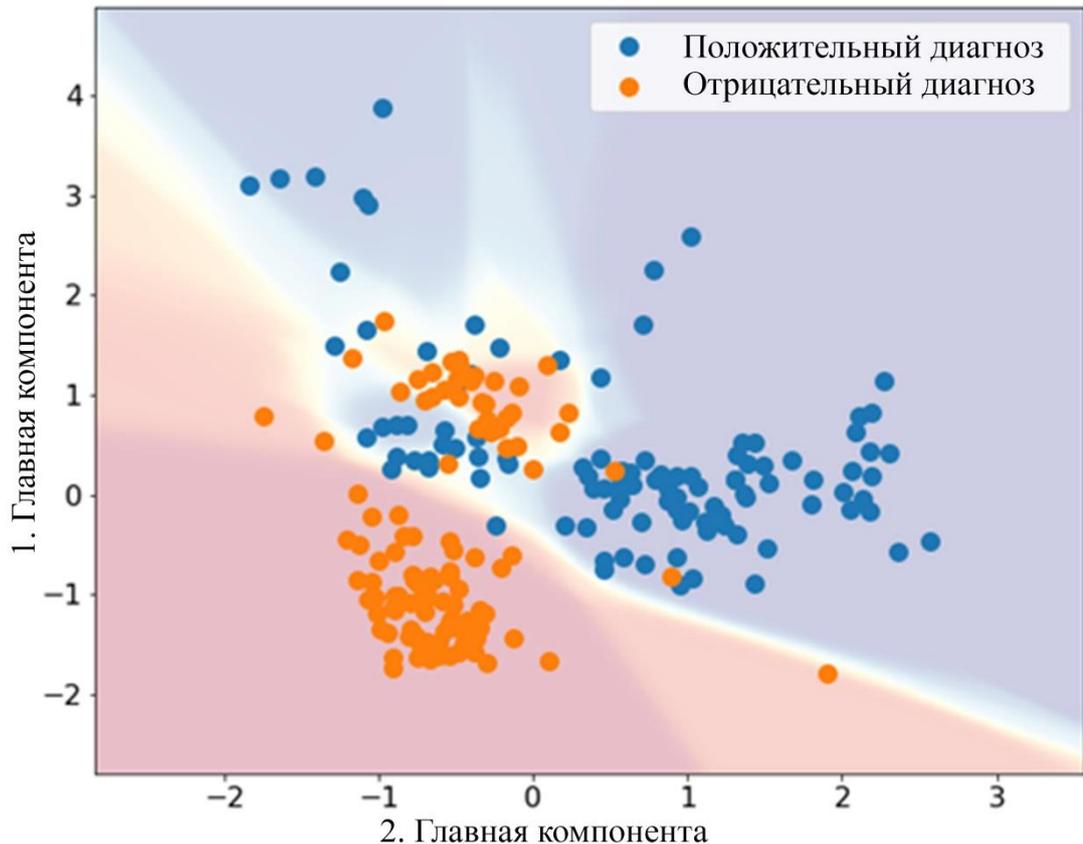


Рисунок 9 – Поля вероятности для классификации неизвестных случаев

По результатам диссертационного исследования можно сделать вывод о том, что по сравнению с существующими аналогами впервые использован метод главных компонент с последующим бутстрэп-агрегированием искусственных нейронных сетей для стратификации рисков у людей с острым коронарным синдромом на основе параметров крови, в результате чего удалось значимо повысить качество дифференциального обследования пациентов, уровень которого не достигался ранее.

Созданный алгоритм оценки клеточного состава крови на основании результатов клинического анализа крови предназначен для стратификации риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом. Потенциально может применяться в приёмном покое медицинских учреждений при первичном контакте с пациентами, поступившими по неотложным показаниям с предварительным диагнозом: «Острый коронарный синдром».

Машинное обучение в стратификации риска развития инфаркта миокарда у людей с острым коронарным синдромом при первичном обследовании

Создан алгоритм дифференциального диагноза пациентов с острым коронарным синдромом, позволяющий на основе результатов клинического анализа крови

и математической модели выделить группу людей с высоким риском развития инфаркта миокарда.

Таблица 16 и рисунок 10 показывают влияние количества моделей в ансамбле на точность предсказания в исследовании. Ансамбль, состоящий из 6 нейронных сетей, продемонстрировал лучший результат (площадь под ROC-кривой = 0,77) на тестовой выборке.

Таблица 16 – Влияние количества моделей в ансамбле на точность предсказания

Количество нейронных сетей в ансамбле	Площадь под ROC-кривой
1	0,675
2	0,629
3	0,585
4	0,716
5	0,757
6	0,772
7	0,738
8	0,753
9	0,735
10	0,735

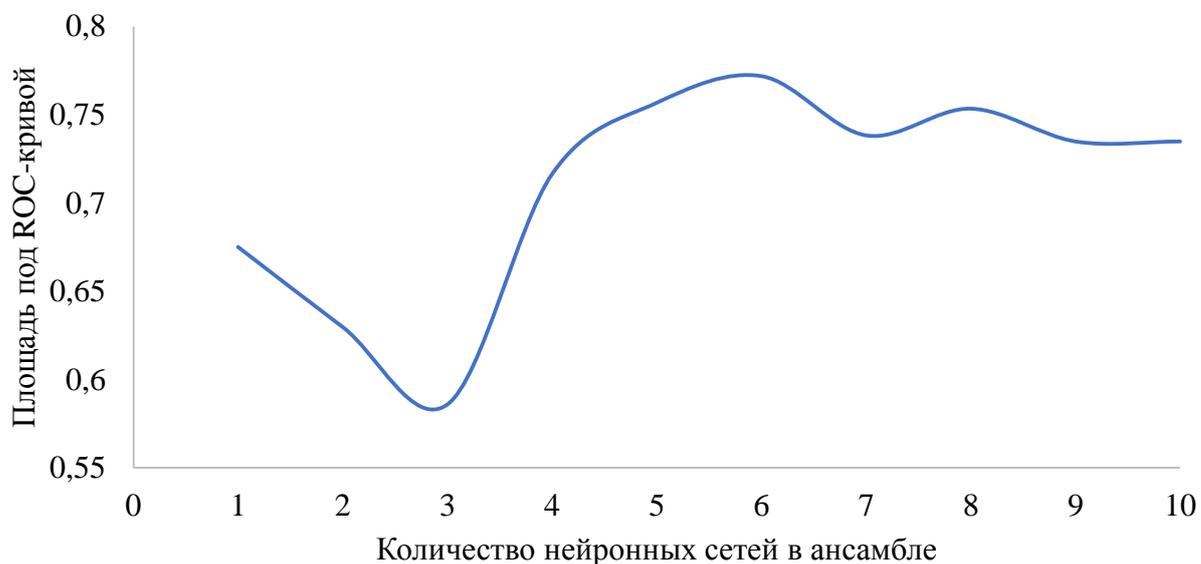


Рисунок 10 – Влияние количества нейронных сетей в ансамбле на точность предсказания

Таблица 17 демонстрирует матрицу ошибок ансамбля нейронных сетей на тестовой выборке, где 20 из 27 случаев инфаркта миокарда были классифицированы правильно, 53 из 66 случаев нестабильной стенокардии были классифицированы правильно, 7 случаев инфаркта миокарда были приняты за нестабильную стенокардию и 13 случаев нестабильной стенокардии были приняты за инфаркт миокарда.

Таблица 17 – Матрица ошибок ансамбля нейронных сетей на тестовой выборке

		Результаты оценки алгоритма	
		Инфаркт миокарда	Нестабильная стенокардия
Окончательный диагноз	Инфаркт миокарда	20	7
	Нестабильная стенокардия	13	53

На рисунке 11 продемонстрирована соответствующая ROC-кривая на тестовой выборке, из которой следует достаточно хорошее качество ансамбля, состоящее из 6 нейронных сетей.

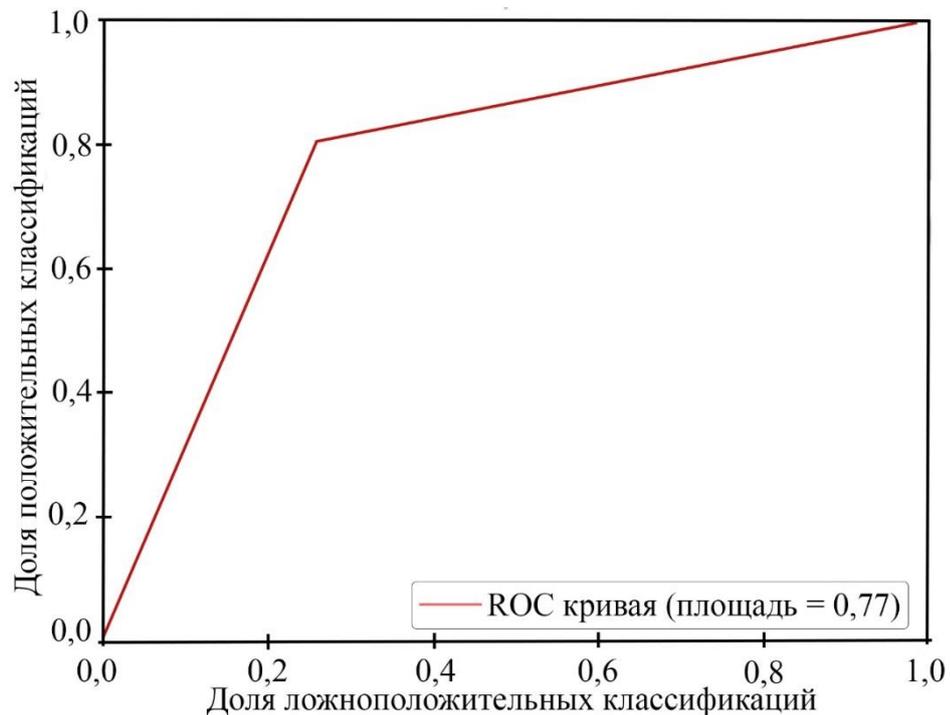


Рисунок 11 – Кривая положительных и ложноположительных классификаций (ROC) на тестовой выборке

Учитывая объем обучающей выборки, представленной образцами крови от 214 пациентов, и результаты сходных исследований, достигнутое качество стратификации можно считать приемлемым и перспективным для дальнейшего накопления базы данных с целью дополнительного обучения разработанного алгоритма и повышения характеристик точности прогноза заболевания.

Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп для оптимизации контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий

Цель данного этапа исследования: оценить потенциальную полезность мониторинга уровня дигоксина в крови в повышении эффективности лечения пациентов с фибрилляцией предсердий.

Взаимосвязь сывороточной концентрации дигоксина и эффективности контроля ЧСЖ. Разность СКД между этапом включения в исследование и этапом окончания периода наблюдения коррелировала с динамикой ЧСЖ ($r = -0,66$; $p < 0,001$). Доза других препаратов контроля ЧСЖ в сравниваемых группах была сопоставима.

Была также проанализирована зависимость между СКД (нг/мл) на момент окончания исследования и вероятностью рекомендации дальнейшего приема препарата (рисунок 12). Сывороточная концентрация дигоксина через неделю от начала приема была статистически значимо ниже у тех людей, которым впоследствии препарат не был рекомендован для длительного приема после выписки из стационара (средняя концентрация $0,80 \pm 0,52$ нг/мл против $0,25 \pm 0,36$ нг/мл; $p = 0,009$).

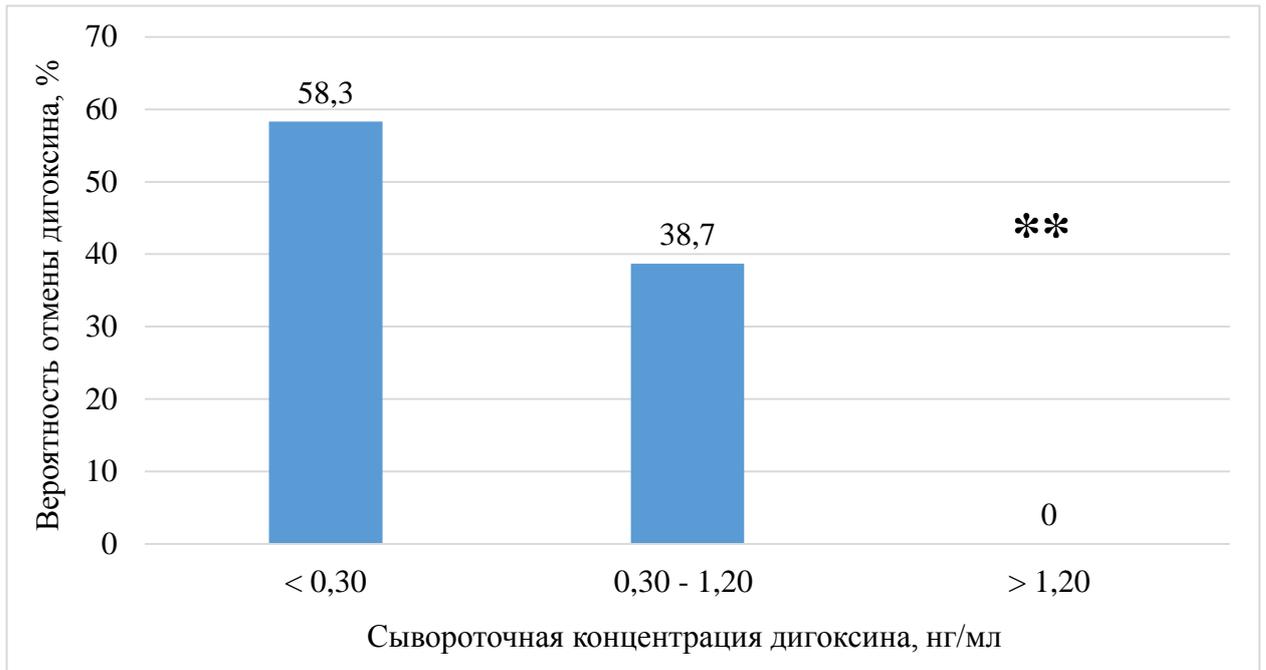


Рисунок 12 – Зависимость между сывороточной концентрацией дигоксина (нг/мл) при окончании исследования и вероятностью отмены дигоксина перед выпиской пациентов для амбулаторного лечения

Примечание. ****** $p = 0,009$.

Уровень D-димера плазмы крови как субклинический показатель тромботического риска у людей старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий

Целью данного этапа исследования было проанализировать уровень D-димера как биологического маркера тромбообразования у людей старших возрастных групп с ФП, не имеющих клинических признаков активных тромботических процессов, в зависимости от использованной тактики антитромботической терапии и от расчетных рисков тромбоэмболических и геморрагических осложнений при ФП.

Прием антикоагулянтов был ассоциирован с тенденцией к более низкому уровню D-димера ($276,2 \pm 232,9$ мкг/л против $661,0 \pm 872,0$ мкг/л в группе людей, принимающих антикоагулянты, $p = 0,083$). В этой же группе международное нормализованное отношение (МНО) было закономерно более высоким, при тенденции к более высокому среднему активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) ($p = 0,059$).

В группе людей, принимающих антиагреганты, была значимая сильная корреляционная связь между баллами по шкалам оценки рисков тромбоэмболических осложнений и уровнем D-димера. Для людей, принимающих антикоагулянты, такая корреляция была близка к нулевой.

Разница уровня D-димера в плазме крови в зависимости от антитромботической терапии достигала статистической значимости в группе больных с баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 5 ($330,7 \pm 342,6$ мкг/л — в группе антикоагулянтов и $221,3 \pm 158,3$ мкг/л — в группе антиагрегантов при CHA₂DS₂-VASc < 5 , $p = 0,56$; $245,1 \pm 139,6$ мкг/л — в группе антикоагулянтов и $900,8 \pm 1012,4$ мкг/л — в группе антиагрегантов при CHA₂DS₂-VASc ≥ 5 , $p = 0,008$). Распределение уровня D-димера в плазме крови по группам представлено на рисунке 13.

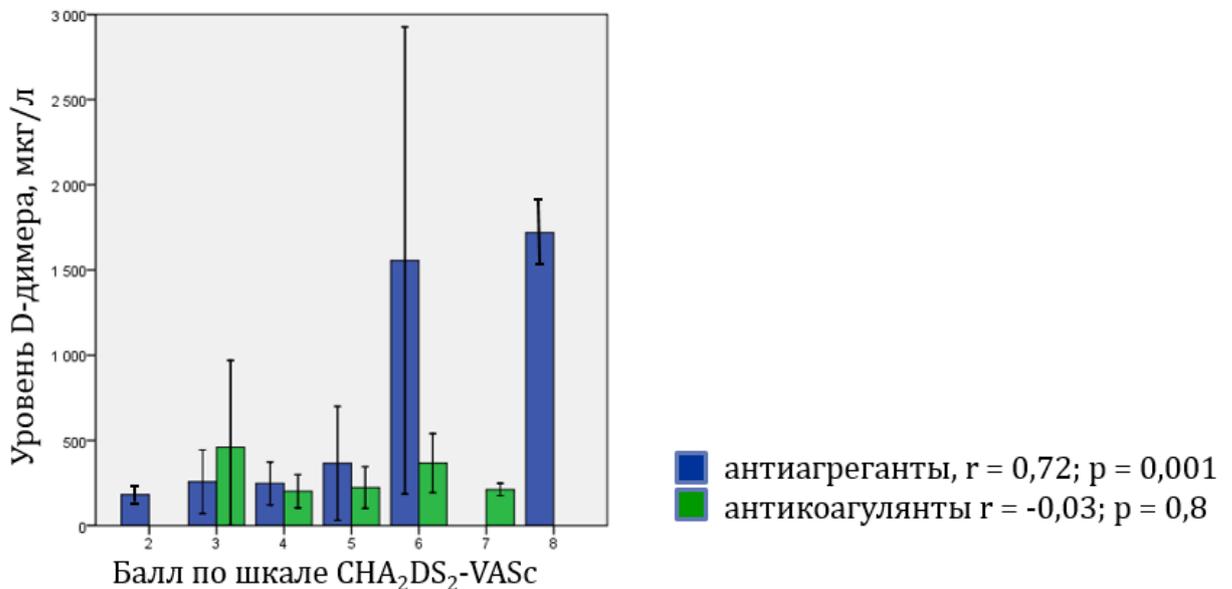


Рисунок 13 – Взаимосвязь уровня D-димера в плазме крови у представителей групп с разной антитромботической терапией в зависимости от уровня расчетных тромбоэмболических рисков

Результаты проведенного диссертационного исследования демонстрируют, что умеренное повышение уровня D-димера у лиц старших возрастных групп не только является известной возрастной тенденцией, но и зависит в существенной мере от проводимой медикаментозной терапии.

Экономическая эффективность персонализации мониторинга биологических маркёров у лиц пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией

В рамках диссертационного исследования рассчитанная величина расходов на лабораторную службу (8%) относительно всех расходов на здравоохранение в 2017 году более чем в два раза превышает аналогичные статьи расходов в США и Германии – 2,3% и 1,4% соответственно [Rohr U., et al., 2016]. В то же время, среди тех пациентов сердечно-сосудистого профиля, которым было назначено какое-либо лабораторное обследование, в 62,1% случаев (95% ДИ 56,6 – 67,6) результаты этих исследований влияли на принятие клинических решений, связанных с началом, изменением или прекращением

определенного лечения (рисунок 14). При оценке этого показателя не учитывались результаты инструментального обследования.

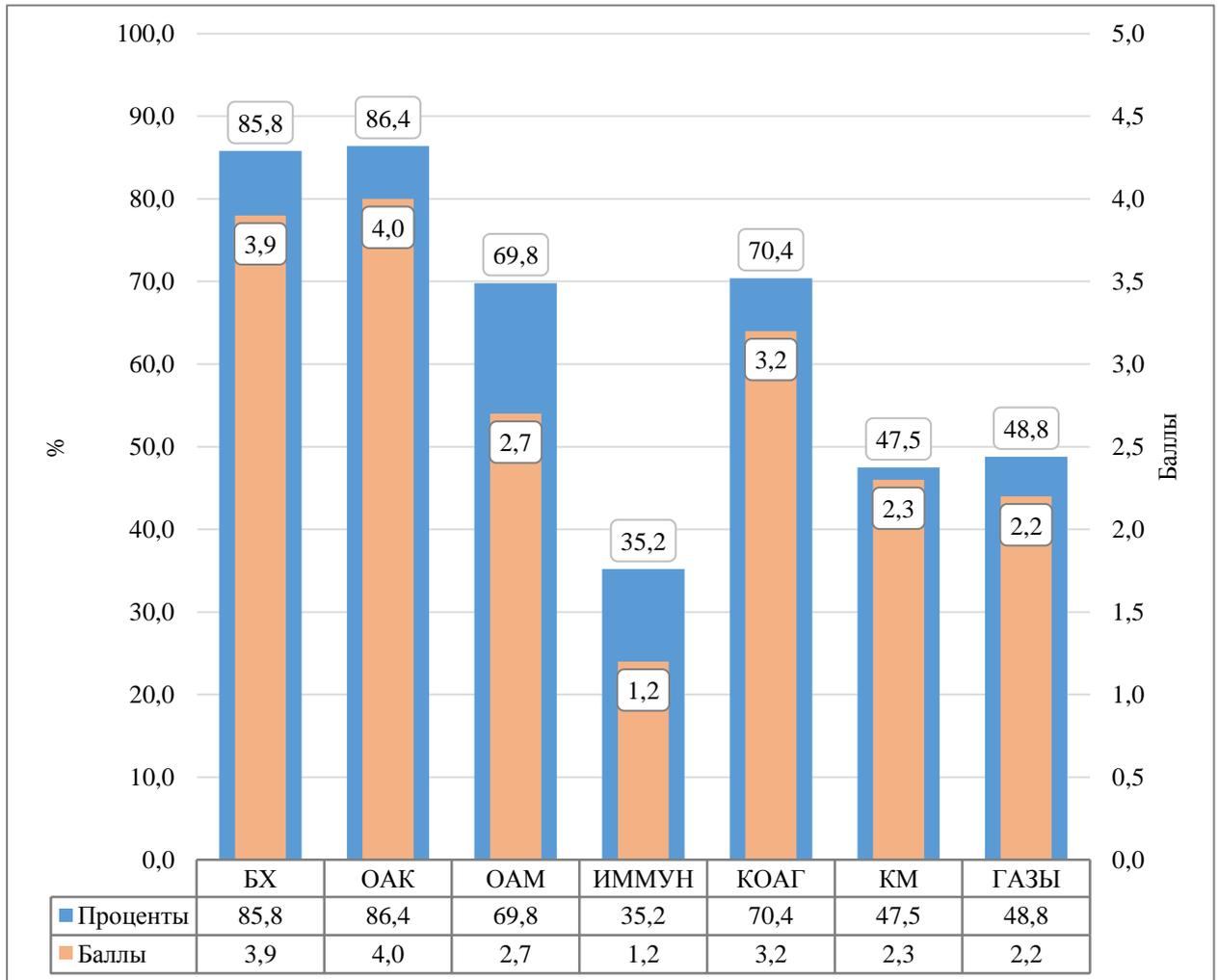


Рисунок 14 – Оценка частоты и значимости назначения групп тестов

Примечание. Значимость оценивалась в баллах по шкале Ликерта, где 1 – это незначимый, а 5 – максимально значимый для принятия клинических решений тест. **БХ** – биохимические исследования; **ОАК** – общий анализ крови; **ОАМ** – общий анализ мочи; **ИММУН** – иммунохимические исследования; **КОАГ** – коагулологические исследования; **КМ** – кардиомаркеры; **ГАЗЫ** – исследования газового и кислотно-щелочного состава крови.

В современных экономических реалиях, будущие исследования биологических показателей должны быть максимально доступными в финансовом плане и при этом быть клинически высокоэффективными инструментами ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Это ставит новые задачи по поиску современных биомаркеров и внедрению их в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Высокочувствительный метод определения сердечного тропонина I в плазме крови является высокоэффективным биологическим маркером острого коронарного синдрома, а также надёжным критерием для стратификации риска развития неблагоприятных исходов у людей пожилого и старческого возраста. Чувствительность и специфичность метода достигает 96% и 76% (95% ДИ, при $p < 0,05$) соответственно. Применение высокочувствительной методики у лиц старших возрастных групп требует внедрения

отдельного референсного интервала тропонина I для людей от 60 лет и старше с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

2. Высокочувствительный метод определения тропонина I в плазме крови является надежным инструментом установления корреляции уровней сердечного тропонина I с размерами поражения сердечной мышцы у людей с острым коронарным синдромом на ранних (до 24 часов) сроках острого инфаркта миокарда, коэффициент корреляции Спирмена составляет 0,57 ($p < 0,001$), и эффективен в качестве дополнительного биологического критерия в комплексных схемах стратификация риска.

3. С целью оценки риска развития неблагоприятных исходов у лиц старших возрастных групп с острым коронарным синдромом оправдано применение методик оценки старческой астении. При условии, что состояние человека позволяет измерение скорости ходьбы, силы рукопожатия и проведения опроса по определению физической активности, более обосновано применение методики оценки старческой астении по шкале Green ввиду её более высокой персонификации за счёт учёта сывороточной концентрации альбумина и разделения трёх из четырёх критериев (концентрация альбумина в сыворотке крови, сила рукопожатия, скорость походки) на квартили, каждому из которых присвоен свой оценочный балл.

4. Уровень мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови лиц, перенесших аортокоронарное шунтирование, к концу первых суток выше максимальной величины референсных значений (160 пг/мл) у 90% людей. Максимальное значение тропонина I в крови у большинства людей без подтвержденного периперационного инфаркта миокарда значительно превышает (до 60 раз) верхний порог референсных значений (0,028 нг/мл). Применение определения уровня сердечного тропонина I и мозгового натрийуретического пептида в крови как биологических маркеров в комплексной оценке раннего и позднего послеоперационного риска смертности у людей, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, является оправданным и необходимым.

5. Гематологические показатели периферической крови имеют возрастные отличия у людей с острым коронарным синдромом. У лиц пожилого и старческого возрастов наблюдаются изменения в сторону снижения большинства показателей. Использование гематологических показателей в качестве дополнительных биологических предикторов сердечно-сосудистых осложнений у людей с острым коронарным синдромом с учетом возрастных изменений позволяет улучшить прогноз у конкретной возрастной группы.

6. Количество людей в группе старше 75 лет с повышением уровня креатинина в плазме крови на более чем 44,2 мкмоль/л или на 25% в течение 48 – 72 ч после применения контрастного вещества при исходном уровне в пределах референсного диапазона достигает 10%. Сниженный функциональный резерв почек у лиц старших возрастных групп с острым коронарным синдромом значительно увеличивает количество неблагоприятных исходов после применения контрастного вещества в диагностических процедурах.

7. Корреляция между уровнем глюкозы в крови при первичном обследовании людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом и количеством летальных исходов позволяет рекомендовать этот критерий в качестве дополнительного биологического маркера в стратификации рисков и исходов. Неблагоприятным предиктором определён уровень глюкозы в крови более 11 ммоль/л.

8. Применение метода главных компонент с последующим бутстрэп-агрегированием искусственных нейронных сетей для стратификации рисков у лиц с острым коронарным синдромом на основе параметров крови значительно повышает качество первичного обследования людей, уровень которого не достигался ранее и составляет на тестовой выборке 95%.

9. Персонифицированный мониторинг острого коронарного синдрома и его исходов у лиц пожилого и старческого возраста включающий:

- исследование клинического анализа крови с применением методов машинного обучения при оценке результатов,

- оценку уровня гликемии при первичном контакте с пациентом,
 - динамическое наблюдение за уровнем в плазме крови сердечного тропонина I высокочувствительным методом и мозгового натрийуретического пептида после первичного контакта и оперативных вмешательств,
 - оценку функций почек после чрескожных коронарных вмешательств,
 - стратификацию риска развития осложнений с применением методик определения концентрации в крови Д-димера и дигоксина у пациентов с нарушением ритма,
 - оценку синдрома старческой астении
- позволяет повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.

10. При малой доле финансирования лабораторной отрасли по сравнению с общими расходами на здравоохранение России в 62% случаев клинические решения относительно ведения пациентов сердечно-сосудистого профиля принимаются на основании лабораторных исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения качества оказания медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом рекомендуется применение высокочувствительной методики определения сердечного тропонина I в плазме крови с выделением отдельного референсного интервала для лиц от 60 лет и старше.

2. С целью оценки риска развития неблагоприятных исходов у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом рекомендуется применение методик оценки старческой астении, при этом наиболее обосновано применение методики оценки старческой астении по шкале Green.

3. Для стратификации раннего и позднего послеоперационного риска смертности у лиц с острым коронарным синдромом целесообразно производить комплексную оценку динамики уровня сердечного тропонина I и мозгового натрийуретического пептида в крови.

4. Внедрение оценки гематологических показателей в качестве дополнительных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у людей с ОКС с учетом возрастных изменений позволит улучшить прогноз у конкретной возрастной группы.

5. Целесообразно использовать гипергликемию при первичном обследовании у людей с острым коронарным синдромом как предиктор увеличения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

6. Внедрение в практику метода главных компонент с последующим бутстрэп-агрегированием искусственных нейронных сетей для стратификации рисков у лиц с острым коронарным синдромом на основе параметров крови, значительно повысит качество дифференциального обследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Алгоритм стратификации риска развития инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным при первичном обследовании / *А.С. Пушкин*, Д. Шулькин, Л.В. Борисова, Т.А. Ахмедов, С.А. Рукавишникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т.65. – №6. – С. 394-400.
2. Влияние ингаляционной и эпидуральной анестезии на развитие осложнений после аортокоронарного шунтирования / В.А. Волчков, А.А. Бояркин Е.В. Баландина, *А.С. Пушкин*, С.В. Ковалев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т.61. – №6. – С. 525-531.
3. Влияние эндогенных факторов на уровень концентрации глюкозы в пробах крови пациентов различных возрастных групп / Д.П. Пискунов, Л.А. Данилова, Л.В. Борисова,

- А.С. Пушкин*, Т.А. Ахмедов, В.Л. Эмануэль // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». – 2020. – Т.1. – №5 (419). – С. 25–27.
4. Возрастные изменения гематологических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом / Л.В. Борисова, *А.С. Пушкин*, С.В. Ким, В.В. Яковлев, Н.М. Аничков, С.А. Рукавишникова // Успехи геронтологии. – 2021. – Т.34 – № 1. С. 107 – 116.
 5. Гематологические индексы лиц пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой на разных стадиях / У.Р. Сагинбаев, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, В.В. Потемкин, *А.С. Пушкин* // Клиническая геронтология. – 2020. – Т.26. – №3-4. – С. 9-15.
 6. Дигоксин у пациентов старших возрастных групп: терапевтический мониторинг как способ повышения эффективности терапии (обзор) / *А. С. Пушкин*, А. А. Яковлев, С. Ф. Задворьев, С. А. Рукавишникова, Т. А. Ахмедов // Успехи геронтол. – 2016. – Т. 29. № 2. – С. 297-305.
 7. Значение диагностики *in vitro* в оказании медицинской помощи пациентам сердечно-сосудистого профиля / *А.С. Пушкин*, О.В. Лянг, Т.А. Ахмедов, С.А. Рукавишникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т.65. – №3. – С. 191-196.
 8. Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / С.Ф. Задворьев, А.А. Яковлев, *А.С. Пушкин*, С.А. Рукавишникова, А.Е. Филиппов, А.Г. Обрезан // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14. – №2. – С. 197-203.
 9. Определение уровня сердечного тропонина I высокочувствительным методом в трех возрастных группах условно здоровой популяции / *А.С. Пушкин*, А. А. Яковлев, Т. А. Ахмедов, С. А. Рукавишникова, Г. А. Рыжак // Успехи геронтол. – 2017. – Т.30. – №2. – С. 276-281.
 10. Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп / С.Ф. Задворьев, А.А. Яковлев, *А.С. Пушкин*, С.А. Рукавишникова, А.Е. Филиппов, А.Г. Обрезан // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т.14. – №3. – С. 330-336.
 11. Оценка влияния гипергликемии у пациентов пожилого и старческого возраста на исходы острого коронарного синдрома / *А.С. Пушкин*, Т.А. Ахмедов, В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, С.В. Ким // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т.64. – №12. – С. 730-735.
 12. Опыт внедрения методики определения высокочувствительного тропонина I в работу кардиохирургического центра многопрофильного стационара / *А.С. Пушкин*, А.А. Яковлев, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.А. Гараханян // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. – №6. – С. 51-57.
 13. Опыт определения сывороточных кардиомаркеров у пациентов после планового аортокоронарного шунтирования / *А.С. Пушкин*, А.А. Яковлев, А.О. Нестерко, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т.60. – №5. – С. 14-16.
 14. Оценка корреляции уровней сердечного тропонина I с площадью сосудистого некроза миокарда у пациентов с летальным исходом / *А.С. Пушкин*, И.А. Данилова, В.А. Волчков, А.А. Яковлев // Молекулярная медицина. – 2019. – Т.17. – №5. – С. 30-34.
 15. Персонификация управления критическими значениями лабораторных показателей неотложных состояний пациентов многопрофильного стационара / В.А. Волчков, *А.С. Пушкин*, С.А. Рукавишникова, Е.В. Волčkова, А.А. Бояркин // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – №5. – С. 69-74.
 16. *Пушкин А.С.* Редкий клинический случай устойчивой гипертропонинемии на фоне катастрофического антифосфолипидного синдрома / *А.С. Пушкин*, И.А. Данилова, А.А. Яковлев // Лабораторная служба. – 2017. – Т.6. – №2. – С. 51-53.
 17. *Пушкин А. С.* Персонификация мониторинга острого коронарного синдрома и его исходов у пациентов пожилого и старческого возраста. Сообщение 1. Острый коронарный синдром

- (обзор) / *А.С. Пушкин*, В.Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. – 2019. – Т.32. – №5. – С. 771-780.
18. *Пушкин А.С.* Персонализация мониторинга острого коронарного синдрома и его исходов у пациентов пожилого и старческого возраста. Сообщение 2. Инвазивные методы диагностики и лечения (обзор) / *А. С. Пушкин* // Успехи геронтологии. – 2019. – Успехи геронтологии. – 2019. – Т.32. – №6. – С. 976-984.
 19. *Пушкин А.С.* Персонализация мониторинга острого коронарного синдрома и его исходов у пациентов пожилого и старческого возраста. Стенокардия. Сердечная недостаточность (обзор) / *А.С. Пушкин* // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33 . – № 1. – С. 92-98.
 20. Роль гематологических индексов в прогнозировании исходов у больных с острым коронарным синдромом / Л.В. Борисова, *А.С. Пушкин*, С.В. Ким, А.В. Арутюнян, Л.С. Козина // Лабораторная служба. – 2018. – Т.7. – № 2. – С. 49-55.
 21. Сравнительная оценка шкал для диагностики синдрома старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом / Л.В. Борисова, *А.С. Пушкин*, С.В. Ким, В.В. Яковлев, Н.М. Аничков, С.А. Рукавишникова // Успехи геронтологии. – 2020. – Т.33 – № 6. – С. 1116–1121.
 22. Уровень D-димера плазмы крови как субклинический показатель тромботического риска у пациентов старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий / С.Ф. Задворьев, А.А. Замыцкая, Д.П. Пискунов, *А.С. Пушкин*, А.А. Яковлев // Успехи геронтол. – 2019. – Т.32. – №3. – С. 415-42.
 23. Detection of the Troponin I level by a highly sensitive method in three age groups of a healthy population / *A.S. Pushkin*, А.А. Yakovlev, Т.А. Akhmedov, S.A. Rukavishnikova, G.A. Ryzhak // Adv. Gerontol. –2017. – Vol.7. – №4. – P. 323-327.

Статьи в научных журналах, тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов

24. Ассоциация между долговременными исходами и уровнем D-димера плазмы крови у пациентов старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий / С.Ф. Задворьев, Е.В. Посаженникова, А.А. Яковлев, Д.П. Пискунов, *А.С. Пушкин*, А.Е. Филиппов // Сборник тезисов «Кардиостим-2020». – Вестник аритмологии. – 2020. – С. 14.
25. *Борисова Л. В.* Возрастные изменения гематологических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом / Л. В. Борисова, С. В. Ким, *А.С. Пушкин* // Лабораторная служба. – 2018. – Т.7. – №3. С. 141.
26. *Задворьев С.Ф.* Определение сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: опыт внедрения в клинической практике / С.Ф. Задворьев, *А.С. Пушкин*, А.А. Яковлев // Лабораторная служба. – 2017. – Т.6. – №3. – С. 117.
27. Исследование вариабельности высокочувствительного тропонина у пациентов разных возрастов многопрофильного стационара на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / *А.С. Пушкин*, Т.А. Ахмедов, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, В.В. Яковлев // Сборник трудов. – Научный форум: Медицина, биология и химия. – 2020. – Т. 34. – № 6. – С. 22-27.
28. Клинико-морфологические корреляции уровней сердечного тропонина I у пациентов с летальным исходом / *А.С. Пушкин*, И.А. Данилова, С.А. Рукавишникова, А.А. Яковлев // Лабораторная служба. – 2017. – Т.6. – №3. – С. 31-32.
29. Комплексный подход к проблеме диагностики передозировки дигоксином у пациентов пожилого и старческого возраста, проходящих лечение в условиях кардиологического отделения многопрофильного стационара / А.А. Яковлев, *А.С. Пушкин*, Т.А. Ахмедов, В.Х. Хавинсон, С.Ф. Задворьев // Клиническая геронтология. – 2016. – №9-10. – С. 114.
30. Организация медицинского обслуживания пациентов кардиологического профиля пожилого и старческого возраста на амбулаторном этапе многопрофильного стационара /

- Т.А. Ахмедов, *А.С. Пушкин*, В.Х. Хавинсон, С.А. Рукавишникова // Клиническая геронтология. – 2016. – №9-10. – С. 78.
31. Повышение качества медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста с субъективно неманифестированной ишемической болезнью сердца / А.А. Яковлев, *А.С. Пушкин*, Т.А. Ахмедов, В.Х. Хавинсон // Клиническая геронтология. – 2016. – №9-10. – С. 113.
 32. *Пушкин А.С.* Возрастные особенности уровня тропонина I, определяемого высокочувствительным методом, в условно здоровой популяции / А.С. Пушкин, А.А. Яковлев, Г.А. Рыжак // Клиническая геронтология. – 2016. – №9-10. – С. 98.
 33. *Пушкин А.С.* Опыт сравнения количественных методов определения тропонина I в условиях отдела экстренных исследований клинико-диагностической лаборатории / *А.С. Пушкин*, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов // Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум». – 2015. – Т.51. – №1-2. – С. 10-15.
 34. *Яковлев А.А.* Возрастные особенности уровня тропонина I, определяемого высокочувствительным методом в условно здоровой популяции / А. А. Яковлев, *А.С. Пушкин*, Г.А. Рыжак // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – №S2. – С. 78-79.
 35. Intraoperative use of clonidine and dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium after coronary artery bypass grafting / V. Volchkov, E. Balandina, A. Boyarkin, *A. Pushkin*, E. Volchkova // European Journal of Anaesthesiology. – V. 37. – e-S. 58. – P. 228.
 36. Plasma D-dimer as a biomarker of cardiovascular risk in patients with atrial fibrillation on antiplatelet agents / S. Zadvorev, D. Piskunov, V. Dorofeykov, A. Zamytskaia, A. Yakovlev, *A. Pushkin* // Clinica Chimica Acta. – 2019. – №493. S170-S198. – T.182.

Патенты и свидетельства

37. База данных для стратификации клинического анализа крови пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом (страт-окс) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, *А.С. Пушкин*, У.Р. Сагинбаев, Д.П. Пискунов, Л.В. Борисова, С.В. Ким // Свидетельство о государственной регистрации базы данных. – 2020. – СПбГУ. – № 2020620364.
38. Патент на изобретение. Способ диагностики острого коронарного синдрома / *А.С. Пушкин*, Д.Я. Шулькин, С.А. Рукавишникова, Л.В. Борисова, С.В. Ким, Т.А. Ахмедов // № 2 733 077. Бюл. №28. Опубликовано 29.09.2020. Приоритет от 11.03.2020 (РФ).
39. Программа для конвертации оптической плотности в концентрацию раствора (Convercon) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, *А.С. Пушкин*, У.Р. Сагинбаев // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. – 2020. – СПбГУ. – №202610103.
40. Программа для конвертации экстинкции в концентрацию раствора (Converex) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, *А.С. Пушкин*, У.Р. Сагинбаев // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. – 2020. – СПбГУ. – №2020611168

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ALL	осевая потеря света
ANNs	искусственные нейронные сети
AUC	площадь под кривой
GRACE	глобальный регистр острых коронарных событий
H	H-критерий Краскела – Уоллиса
HbG	концентрация общего гемоглобина в крови
HCT	гематокрит

IAS	интенсивность промежуточного углового рассеяния
IDE	интегрированная среда развития
IVD	диагностика <i>in vitro</i>
LFBGS	алгоритм Бройдена – Флетчера – Гольдфарба – Шанно
MCH	содержание гемоглобина в эритроцитах
Me	медиана
MPV	средний объем тромбоцитов
n	количество объектов исследования
p	уровень значимости
PCA	анализ главных компонентов
PCT	тромбокрит
PDW	ширина распределения тромбоцитов по объему
PLT	количество тромбоцитов в крови
PSS	интенсивность поляризованного бокового рассеяния
r	коэффициент корреляции Спирмена
RBC	количество эритроцитов в крови
RDW-CV	коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему
ROC	кривая рабочих характеристик приемника
Spyder	научная среда разработки Python
SVM	метод опорных векторов
U	U-критерий Манна – Уитни
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ГОФПК	гематоксилин-основной, фуксин-пикриновый, кислота
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМбпST	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИСР	интегрированная среда разработки
КАГ	коронароангиография
МНО	международное нормализованное отношение
МНП	мозгового натрийуретического пептида
НЛО	нейтрофильно-лимфоцитарное отношение
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбпST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСпST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ПИМ	периперационный инфаркт миокарда

РФ	Российская Федерация
СКД	сывороточная концентрация дигоксина
ССА	синдром старческой астении
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТЛО	тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение
ФП	фибрилляция предсердий
ЧСЖ	частота сокращения желудочков
ЭКГ	электрокардиографическое исследование

ПУШКИН Александр Сергеевич ПЕРСОНИФИКАЦИЯ МОНИТОРИНГА
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У
ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА // Автореф. дис. док. биол.
наук: 3.1.31 – геронтология и гериатрия, СПб. – 2021. – 42 с.

Подписано в печать « » 2021 г. Формат 60*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 2,0.

Тираж 100 экз. Заказ ____.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в типографии Издательства СПбГЭТУ «ЛЭТИ»

Издательство СПбГЭТУ «ЛЭТИ»

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Акимов А.Г., Обрезан А.Г.** Лечение хронической сердечной недостаточности / А.Г. Акимов, А.Г. Обрезан // Современные российские и международные рекомендации. – СПб.: ИнформМед, 2010. – 360 с. **Бабушкин С.А.** Пути технологического прогресса в лабораторной медицине / С.А. Бабушкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №9. – С. 16-17. **Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г.** Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы // Аналитический вестник. – 2015. – Т. 597, № 44. – С. 9–18. **Глезер М. Г., Лопотовский П. Ю.** Ведение пациентов с острым коронарным синдромом / М.Г. Глезер, П.Ю. Лопотовский // Методические рекомендации для врачей скорой медицинской помощи, врачей кардиологов, терапевтов стационаров и амбулаторного звена. – М.: ООО «Медиком». – 2016. – 28 с. **Денисов И.Н.** Инфаркт миокарда: клинические рекомендации / И.Н. Денисов; IV Конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX Конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. – Ростов-на-Дону, 2014. – 26 с. **Здравоохранение в России.** 2017: Стат.сб. / Росстат. - М., 2017. – 170 с. **Карабаева А. И.** Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста / А.И. Карабаева // Вестник КазНМУ. – 2012. – №1. – С. 80–84. **Митрофанова Л.Б.** Морфологическая диагностика ишемической болезни сердца и осложнений корригирующих операций / Л.Б. Митрофанова, Х.К. Аминева, К.Ю. Александров, М.Л. Гордеев // Пособие для врачей под ред. проф. Г.Б. Ковальского. Санкт-Петербург. – 1999. – Т. 50. **Округин С.А.** Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С.А. Округин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 76-83. **Поликарпов А.В.** Динамика смертности в Российской Федерации в сопоставлении с некоторыми странами мира [Электронный ресурс]: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://nacmedpalata.ru/files/reports/ktjabrjaversija2.ppt> (дата обращения: 12.01.2020). **Руда М.Я.** Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: (Клинические рекомендации) / М.Я. Руда, О.В. Аверков, С.П. Голицын, Н.А. Грацианский, А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, Д.В. Певзнер, И.С. Явелов // Москва. – 2013. – 152 с. **Сулимов В.А.** Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко, С.В. Попов, А.Ш. Ревешвили, Ю.В. Шубик, И.С. Явелов, О.В. Благова, А.С. Галявич, М.Ю. Гиляров // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 4 S3. – С. 1-100. **Эрлих А.** Опыт организации независимого российского регистра острых коронарных синдромов / А. Эрлих, Н. Грацианский // Вопросы статистики. – 2011. – № 4. – С. 37-42. **Эрлих А.** Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра рекорд / А. Эрлих, Н. Грацианский // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 12-16. **Alexander K.P.** Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology / K.P. Alexander, L.K. Newby, C.P. Cannon, P.W. Armstrong, W.B. Gibler, M.W. Rich, F. Van de Werf, H.D. White, W.D. Weaver, M.D. Naylor, J.M. Gore, H.M. Krumholz, E.M. Ohman // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – № 19. – P. 2549-2569. **Ariza-Solé A.** Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes / A. Ariza-Solé, F. Formiga, V. Lorente, J. C. Sánchez-Salado, G. Sánchez-Elvira, G. Roura, R. Sánchez-Prieto, M. Vila, P. Moliner, A. Cequier // Revista española de cardiología (English ed.). – 2014. – Vol. 67. – № 6. – P. 463-470. **Avezum A.** Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the global registry of acute coronary events (GRACE) / A. Avezum, M. Makdisse, F. Spencer, J. M. Gore, K. A. A. Fox, G. Montalescot, K. A. Eagle, K. White, R. H. Mehta, E. Knobel and J.-Philippe Collet // American

Heart Journal. – 2005. – Vol. 149. – № 1. – P. 67-73. **Bassand J.-P.** Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology: reply / J.-P. Bassand, C. Hamm // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 29. – № 2. – P. 278-279. **Bauters C.** A systematic review and meta-regression of temporal trends in the excess mortality associated with diabetes mellitus after myocardial infarction / C. Bauters, G. Lemesle, P. de Groote, N. Lamblin // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 217. – P. 109-121. **Brieger D.** Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events / D. Brieger, K.A. Eagle, S.G. Goodman, P.G. Steg, A. Budaj, K. White, G. Montalescot, GRACE Investigators // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – № 2. – P. 461-469. **Campbell A.J.** Unstable disability and the fluctuations of frailty / A.J. Campbell, D.M. Buchner // *Age and ageing*. – 1997. – Vol. 26. – № 4. – P. 315-318. **Carlton E.W.** Assessment of the 2016 National Institute for Health and Care Excellence high-sensitivity troponin rule-out strategy / E.W. Carlton, J.W. Pickering, J. Greenslade, L. Cullen, M. Than, J. Kendall, R. Body, W.A. Parsonage, A. Khattab, K. Greaves // *Heart*. – 2018. – Vol. 104. – № 8. – P. 665. **Christenson R.H.** Preamble: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for utilization of biomarkers in acute coronary syndromes and heart failure. / R.H. Christenson // *Clinical biochemistry*. – 2008. – Vol. 41. – № 4-5. – P. 208. **Damman P.** Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials / P. Damman, T. Clayton, L. Wallentin, B. Lagerqvist, K.A.A. Fox, A. Hirsch, F. Windhausen, E. Swahn, S.J. Pocock, J.G.P. Tijssen, R.J. de Winter // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2012. – Vol. 98. – № 3. – P. 207-213. **Dedov I.I.** Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017 / I.I. Dedov, M. V. Shestakova, O.K. Vikulova, A.V. Zheleznyakova, M.A. Isakov // *Diabetes mellitus*. – 2018. – Vol. 21. – № 3. – P. 144-159. **Elissamburu P.** Fourth-generation troponin I and infarct size in patients without ST-elevation myocardial infarction / P. Elissamburu, N. Lalor, L. Rodriguez, D. Conde // *The American journal of emergency medicine*. – 2014. – Vol. 32. – № 2. – P. 189-189. **Fang M.C.** A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study / M.C. Fang, A.S. Go, Y. Chang, L.H. Borowsky, N.K. Pomernacki, N. Udaltsova, D.E. Singer // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – № 4. – P. 395-401. **Fransen E.J.** Evaluation of “new” cardiac markers for ruling out myocardial infarction after coronary artery bypass grafting / E.J. Fransen, J.H.C. Diris, J.G. Maessen, W.T. Hermens M.P. van Dieijen-Visser // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – № 4. – P. 1316-1321. **Fried L.P.** Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston, A.B. Newman, C. Hirsch, J. Gottdiener, T. Seeman, R. Tracy, W.J. Kop, G. Burke, M.A. McBurnie, and Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. – 2001. – Vol. 56. – № 3. – P. M146-M156. **Gage B.F.** Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) / B.F. Gage, Y. Yan, P.E. Milligan, A.D. Waterman, R. Culverhouse, M.W. Rich, M.J. Radford // *American heart journal*. – 2006. – Vol. 151. – № 3. – P. 713-719. **Gage B.F.** Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon, M. Boechler, M.W. Rich and M.J. Radford // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – № 22. – P. 2864-2870. **Green P.** The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience / P. Green, A. E. Woglom, P. Genereux, B. Daneault, J.-M. Paradis, S. Schnell, M. Hawkey, M.S. Maurer, A.J. Kirtane, S. Kodali, J.W. Moses, M.B. Leon, C.R. Smith, M. Williams // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2012. – Vol. 5. – № 9. – P. 974-981. **Holmvang L.** Use of biochemical markers of infarction for diagnosing

perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery / L. Holmvang, B. Jurlander, C. Rasmussen, J.J. Thiis, P. Grande, P. Clemmensen // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – № 1. – P. 103-111. **Husted S.** Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial / S. Husted, S. James, R.C. Becker, J. Horrow, H. Katus, R.F. Storey, C. P. Cannon, M. Heras, R.D. Lopes, J. Morais, K.W. Mahaffey, R.G. Bach, D. Wojdyla, L. Wallentin, and PLATO study group // *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. – 2012. – Vol. 5. – № 5. – P. 680-688. **Ibanez B.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A.L.P. Caforio, F. Crea, J.A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M.J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 39. – № 2. – P. 119-177. **Kannel W.B.** Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study / W.B. Kannel, R.D. Abbott // *The New England journal of medicine*. – 1984. – Vol. 311. – № 18. – P. 1144-1147. **Lip G.Y.H.** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation / G.Y.H. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, D.A. Lane H.J.G.M. Crijns // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – № 2. – P. 263-272. **Manzano-Fernández S.** Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes / S.M. Fernandez, M.S. Martínez, P.J.F. Blanco, A.L. Cuenca, M.G. Molina, F.J.P. Perez, M.J.S. Galian, F.C. Sanchez, E.G. Perez, A.G. Narbon, I.H. Gomez, M. Valdes // *The American journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 117. – № 7. – P. 1047-1054. **McDowell I.** *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires* / I. McDowell. – Oxford University Press, USA, 2006. – 748 p. **Mozaffarian D.** Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, D.K. Arnett, M.J. Blaha, M. Cushman, S. de Ferranti, J.-P. Després, H.J. Fullerton, V.J. Howard, M.D. Huffman, S.E. Judd, B.M. Kissela, D.T. Lackland, J.H. Lichtman, L.D. Lisabeth, S. Liu, R.H. Mackey // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 4. – P. e29-e322. **Olivari Z.** The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the “BLITZ 4 Qualità” campaign for performance measurement and quality improvement / Z. Olivari, G. Steffenino, S. Savonitto, F. Chiarella, A. Chinaglia, D. Lucci, A. P. Maggioni, S. Pirelli, M. Scherillo, G. Scorcu, P. Tricoci, S. Urbinati // *European heart journal. Acute cardiovascular care*. – 2012. – Vol. 1. – № 2. – P. 143-152. **Perkowska-Ptasinska A.** The current management of kidney disease in the elderly / A. Perkowska-Ptasinska, D. Deborska-Materkowska, M. Durlak // *Minerva medica*. – 2018. – Vol. 109. – № 1. – P. 41-52. **Pisters R.** A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat, C.B. de Vos, H.J.G.M. Crijns, G.Y.H Lip // *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – № 5. – P. 1093-1100. **Ponikowski P.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J.G.F. Cleland, A.J.S. Coats, V. Falk, J.R. González-Juanatey, V.-P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J.T. Parissis, B. Pieske, J.P. Riley, G.M.C. Rosano, L.M. Ruilope // *European journal of heart failure*. – 2016. – Vol. 18. – № 8. – P. 891-975. **Prejean S.P.** Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / S.P. Prejean, M. Din, E. Reyes, F.G. Hage // *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American*

Society of Nuclear Cardiology. – 2018. – Vol. 25. – № 3. – P. 769-776. **Puavilai G.** Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization / G. Puavilai, S. Chanprasertyotin, A. Sriphrapradaeng // *Diabetes research and clinical practice*. – 1999. – Vol. 44. – № 1. – P. 21-26. **Roffi M.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J.-P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M.A. Borger, C. Brotons, D.P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R.F. Storey // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 3. – P. 267-315. **Rohr U.** The Value of In Vitro Diagnostic Testing in Medical Practice: A Status Report / U. Rohr, C. Binder, T. Dieterle, F. Giusti, C. Messina, E. Toerien, H. Moch, H. Schäfer // *PLOS ONE*. – 2016. – 11(3). – e0149856. **Rumelhart D.E.** Learning internal representations by error propagation / D.E. Rumelhart, G.E. Hinton, R.J. Williams. – California Univ San Diego La Jolla Inst for Cognitive Science, 1985. **Savonitto S.** One-year mortality in elderly adults with non-ST-elevation acute coronary syndrome: effect of diabetic status and admission hyperglycemia / S. Savonitto, N. Morici, C. Cavallini, R. Antonicelli, A.S. Petronio, E. Murena, Z. Olivari, G. Steffenino, F. Bonechi, A. Mafri, A. Toso, F. Piscione, L. Bolognese, S. De Servi // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – Vol. 62. – № 7. – P. 1297-1303. **Thygesen K.** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe, B.R. Chaitman, J.J. Bax, D.A. Morrow, H.D. White, ESC Scientific Document Group // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 40. – № 3. – P. 237-269.