

На правах рукописи

Тукиш Ольга Викторовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО
ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ПО ДАННЫМ 5-ЛЕТНЕГО
ПРОСПЕКТИВНОГО КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ)**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Гарганеева Алла Анатольевна

Официальные оппоненты:

Смирнова Ирина Николаевна Доктор медицинских наук, Филиал «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства», терапевтическое отделение, руководитель

Калюжина Елена Викторовна Доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" г. Кемерово.

Защита состоится 17 мая 2018 года в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г.Томск, ул.Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан " _____ " _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Ворожцова
Ирина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Начиная со второй половины XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важнейшей проблемой мирового здравоохранения. Несомненно, благодаря разработке и применению современных научно-обоснованных лечебно-диагностических методов и существенным изменениям подходов в организации медицинской помощи при острой коронарной патологии в России удалось добиться существенного снижения смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы с 905,4 на 100 тысяч населения в 2005 г. до 653,9 на 100 тысяч населения в 2014 г. (Аганбегян А.Г., 2013; Росстат, 2015). Однако показатели смертности от острого инфаркта миокарда (ИМ) за данный период времени остались неизменными (44,6 на 100 тыс. населения в 2005 г. по сравнению с 44,4 на 100 тыс. - в 2014 г.) (Росстат, 2015). В значительной мере это обусловлено сохраняющимися высокими уровнями заболеваемости и смертности от ССЗ среди лиц пожилого и старческого возраста, у которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острый ИМ являются доминирующими причинами смерти и инвалидности (ВОЗ, 2017). Вместе с тем, современная демографическая ситуация, характеризующаяся глобальным постарением населения, способствует не только поддержанию, но и дальнейшему росту основных эпидемиологических показателей острого ИМ (Аронов Д.М. 2015; Бунова С.С. 2014; Полозков М.Г., 2016).

Несмотря на все вышеизложенное, группа пациентов пожилого и старческого возраста до недавнего времени не представляла особого научного интереса. Поэтому на сегодняшний день лечение данной категории больных осуществляется по принципам, представленным в международных экспертных рекомендациях, основанных преимущественно на результатах исследований, зачастую исключаящих лиц данной возрастной категории (Konrat С., 2012, Libungan В., 2015). При этом существует неопределенность в отношении истинных преимуществ интервенционных вмешательств у пациентов старших возрастных групп, связанная с повышенным риском фатальных осложнений из-за полиморбидности (Оганов Р.Г., 2015). Отдаленные исходы острого ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста так же, как и факторы, оказывающие влияние на клиническое течение ИБС в отдаленном постинфарктном периоде, все еще остаются малоизученными (Roe M.T., 2011).

Вместе с тем, больные старших возрастных групп из-за частого наличия у них отягощенного анамнестического статуса, коморбидной патологии оказываются наиболее уязвимыми в отношении развития осложнений и летального исхода при острых коронарных катастрофах (Арьева Г.Т., 2011; Оганов Р.Г., 2015; Хелашвили С.Р., 2016; Majunath G., 2003; Pencina M.J., 2009). Именно поэтому для обеспечения максимальной эффективности и безопасности проводимого лечения среди данной категории пациентов столь актуален персонифицированный подход к оказанию медицинской помощи (Woo J.S., 2010). Однако соблюдение данного подхода невозможно без знаний об основных эпидемиологических показателях, особенностях возникновения и

клинического течения заболевания, без оценки качества оказания медицинской помощи на различных этапах лечения и реабилитации. Столь ценные знания могут быть получены в популяционных исследованиях, проводимых на основе стандартизированных и унифицированных программ, таких как «Регистр острого инфаркта миокарда» («РОИМ»), что обеспечивает наибольшую объективность этих данных (Бойцов С.А., 2013). Полученные результаты могут послужить основой для разработки и совершенствования мероприятий по оказанию медицинской помощи и профилактике ИБС и острого ИМ у лиц пожилого и старческого возраста. Кроме того, возможность прогнозирования неблагоприятных исходов перенесенного ИМ является актуальным вопросом в кардиологии (Крючков Д.В., 2016).

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность проведения клинико-эпидемиологического исследования с использованием популяционных информационно-аналитических программ – регистров.

Степень разработанности темы исследования

Отдельные аспекты острого ИМ у категории пациентов пожилого и старческого возраста освещены в результатах многоцентровых рандомизированных и регистровых исследований, таких как GUSTO-IIb, STREAM, DANAMI-2, GRACE и CRUSADE и др. Однако даже в этих исследованиях число лиц старших возрастных групп не превышало 40%, что не отражает реальную ситуацию в рутинной клинической практике.

В настоящее время проблеме ИМ у лиц пожилого и старческого возраста уделяется все большее внимание как среди отечественных, так и среди зарубежных ученых. Существенный вклад в изучение данного вопроса внесли S. J. Walsh, R. Rajani, K. Rathod, M. Kamiya, J. Rodés-Cabau, D.V. Bhatt, J. Tjia, М.В. Малеванный, Е.В. Ткачев, В.А. Марков, А.Н. Репин и др. Однако в большинстве исследований этих ученых изучался непосредственный прогноз острого ИМ, а эффективность применяемого лечения оценивалась главным образом в ближайшие сроки постинфарктного периода.

Изучению отдаленных исходов острого ИМ посвящены работы С. Johnman и соавт., J. S. Woo и соавт., А.А. Гарганеевой, Д.В. Крючковым, Г.В. Артамоновой и соавт., Н.И. Гуляевым. Однако отдельно для пациентов старших возрастных групп исходы и клиническое течение ИБС в отдаленном постинфарктном периоде все еще недостаточно изучены, а имеющиеся литературные данные противоречивы.

Таким образом, в настоящее время существует необходимость проведения популяционного исследования с целью изучения отдаленных исходов острого ИМ среди пациентов пожилого и старческого возраста, которое может быть осуществлено в рамках информационно-аналитической программы «РОИМ».

Цель исследования

Оценить основные эпидемиологические показатели острого ИМ у лиц пожилого и старческого возраста г. Томска и на основе пятилетнего проспективного наблюдения изучить отдаленные исходы и выявить

предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для оптимизации оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Задачи исследования

1. Используя данные «Регистра острого инфаркта миокарда», изучить на популяционном уровне возрастно-гендерные особенности основных эпидемиологических показателей острого ИМ среди пациентов пожилого и старческого возраста г. Томска.
2. Изучить возрастные и гендерные особенности возникновения, клинического течения, диагностики и лечения ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста.
3. Определить влияние особенностей клинического течения, осложнений острого периода ИМ и тактики лечения на отдаленный прогноз и выявить предикторы развития летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в течение 5 лет после перенесенного ИМ.
4. Изучить особенности течения постинфарктного периода и установить факторы, влияющие на его характер у пациентов пожилого и старческого возраста на основе 5-летнего проспективного наблюдения.

Научная новизна

Впервые на популяционном уровне изучены гендерные и возрастные особенности основных эпидемиологических показателей острого ИМ среди населения пожилого и старческого возраста г. Томска.

Установлено, что 18,9% пациентов пожилого и старческого возраста с острым ИМ госпитализируется в непрофильные стационары города, где уровень госпитальной летальности у них достигает 65,7%. При этом диагностику острого ИМ у пациентов 60 лет и старше усложняет не только высокая частота атипичной клиники заболевания, но и недостаточная эффективность биохимической диагностики острого ИМ, вследствие низкой информативности однократного определения кардиоспецифических маркеров некроза миокарда, таких как МВ КФК и сердечные тропонины.

Впервые проведен 5-летний анализ динамики клинического течения ИБС у лиц пожилого и старческого возраста г. Томска. По данным многофакторного анализа установлены предикторы неблагоприятного клинического течения постинфарктного периода у данной категории пациентов при 5-летнем наблюдении. На основании полученных данных разработана математическая модель прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших острый ИМ.

Установлено, что пятилетняя летальность пациентов пожилого и старческого возраста почти в 2 раза превышает аналогичный показатель в группе лиц моложе 60 лет и составляет 42,4%.

На основании проведенного многофакторного статистического анализа установлен комплекс предикторов летального исхода в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста и разработана математическая модель прогнозирования развития летального исхода в течение 5 лет после перенесенного ИМ.

Интервенционная реваскуляризация в остром периоде ИМ в 2 раза улучшает пятилетнюю выживаемость в общей когорте пациентов пожилого и старческого возраста, вместе с тем, данная процедура в 1,5 раза реже выполняется пациентам данной возрастной группы, чем лицам моложе 60 лет и существенно реже в женской когорте по сравнению с мужской.

Установлено, что польза от процедуры механической реваскуляризации коронарных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста нивелируется при нерегулярном посещении (реже 1 раза в год) пациентами врача на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенного ИМ.

Теоретическая значимость

На основании проведенного исследования установлена совокупность факторов (анамнестических, клинических, параклинических), оказывающих значимое влияние на клиническое течение постинфарктного периода и исход заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ИМ.

Приведенные в исследовании данные являются основой для научного обоснования и разработки системы мероприятий, направленных на оптимизацию и персонализацию оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста, перенесшим острый ИМ, с целью снижения показателей смертности и летальности, а также улучшения качества их жизни в постинфарктном периоде.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования разработан способ прогнозирования летального исхода в течение пяти лет после перенесенного ИМ у лиц пожилого и старческого возраста.

Разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (госпитализаций по поводу обострения ИБС (в том числе повторного ИМ) прогрессирования ХСН, нарушений ритма сердечной деятельности) в течение 5 лет после перенесенного ИМ у лиц пожилого и старческого возраста.

Предложены практические рекомендации для оптимизации и персонализации медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста, перенесшим ИМ, на поликлиническом этапе реабилитации.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы послужили исследования отечественных и зарубежных ученых, направленные на изучение отдаленных исходов острого ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста. Дизайн исследования предусматривал применение следующих методов:

1. Отбор пациентов, получение первичной информации об особенностях возникновения и течения острого ИМ, данных анамнеза, лабораторно-инструментальных показателей, лечения осуществлялись с использованием карт первичной регистрации эпидемиологической программы ВОЗ «РОИМ».
2. Анализ основных эпидемиологических показателей осуществлялся по стандартной программе ВОЗ «РОИМ».

3. Проводилось установление витального статуса участников исследования. В случае смерти пациента анализировались архивные материалы бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомических отделений стационаров города, изучались протоколы патологоанатомических исследований и акты судебно-медицинских вскрытий, либо анализировалась информация о дате последнего визита или установления факта смерти, полученная из лечебно-профилактических учреждений первичного звена, интервьюировались родственники пациентов.

4. В процессе проспективного 5-летнего наблюдения анализировались карты проспективного наблюдения «РОИМ», амбулаторные карты, истории болезни и выписки из них. Осуществлялся активный вызов больных на консультативный прием к кардиологу. После сбора анамнеза пациентам проводилось физическое и лабораторно-инструментальное обследование.

5. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистических программ Statistica V10.0 (компания StatSoft Inc.), а также демо-версии программы SPSS Statistics Desktop, V23.0 (компания IBM). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p - достигнутый уровень значимости).

Положения, выносимые на защиту

1. Общая летальность больных пожилого и старческого возраста составляет 45,3% и обусловлена преимущественно высокой частотой летальных исходов пациентов, госпитализированных в непрофильные стационары города, без возможности оказания современной специализированной медицинской помощи.

2. У пациентов 60 лет и старше однократное определение кардиоспецифических маркеров некроза миокарда, таких как МВ КФК и сердечные тропонины не обеспечивает достаточную информативность биохимической диагностики, оставаясь в пределах референсных значений в 28% и 50% случаев соответственно.

3. Только 38% пациентов 60 лет и старше выполняется стентирование коронарных артерий, вместе с тем, его проведение в 2 раза улучшает показатели 5-летней выживаемости в данной когорте больных.

4. Пятилетняя летальность пациентов пожилого и старческого возраста составляет 42,4%. Предикторами летального исхода в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста являются: возраст 75 лет и старше, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², ИМ и ОНМК в анамнезе, развитие левожелудочковой недостаточности в остром периоде ИМ и повторный ИМ в течение 1-го года постинфарктного периода. Положительное влияние на прогноз оказывает назначение статинов, двойной антиагрегантной терапии и иАПФ после перенесенного ИМ.

5. Нерегулярное посещение (реже 1 раза в год) пациентами врача на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенного ИМ нивелирует положительный прогностический эффект стентирования коронарных артерий у больных 60 лет и старше и является предиктором неблагоприятного

клинического течения постинфарктного периода в данной когорте пациентов, наряду с наличием почечной дисфункции в виде СКФ < 60 мл/мин/1,73м², ХСН II А стадии и выше, осложнений острого периода ИМ.

Степень достоверности результатов исследования

Использование «РОИМ» с включением в исследование всех пациентов 60 лет и старше, перенесших острый ИМ в 2008-2009 годах в г. Томске обеспечивает достаточную объективность и достоверность результатов. Общий объем исследуемой выборки составил 1028 человек. Для проспективного наблюдения с целью изучения отдаленных исходов острого ИМ в исследование включались все пациенты пожилого и старческого возраста, выжившие после индексного события, перенесенного в 2008-2009 годах (n=562). Необходимый объем информации был получен в отношении 410 больных (73%), информация о 152 пациентах (27%) оказалась недоступной. Статистическая анализ проводился с использованием статистических программ Statistica V10.0 (компания StatSoft Inc.), а также демо-версии программы SPSS Statistics Desktop, V23.0 (компания IBM). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p - достигнутый уровень значимости).

Апробация материалов диссертации и публикации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: VI съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу» (г. Томск, 2015г.); на республиканской кардиологической научно-практической конференции с международным участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане» (г. Ташкент, 2017г.).

Внедрение результатов работы в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации внедрены в клиническую практику отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие формировании группы исследования на основании данных «РОИМ», анализе медицинской документации, обследовании больных, включенных в исследование. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан (проведен научный и статистический анализ данных) и описан лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка условных сокращений, указателя литературы, включающего 231 источник, из них 131 отечественный и 100 иностранных, списка иллюстрационного материала и перечня таблиц. Работа содержит 24 таблицы и 17 рисунков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования

В исследование включались пациенты 60 лет и старше, перенесшие острый ИМ в период с 01.01.2008 по 31.12.2009 в г. Томске (n=1028). Проспективное 5-летнее наблюдение осуществлялось за выжившими после перенесенного в указанный период времени ИМ (n=410). Кроме того, проводилась сравнительная оценка основных эпидемиологических показателей, а также возрастных особенностей анамнеза и клинического течения острого ИМ в пожилом и старческом возрасте с когортой пациентов моложе 60 лет, перенесших острый ИМ в этот же период времени (n=1640).

Пациенты включались в исследование с их письменного согласия (Хельсинская декларация, 1964). Все включенные в исследование пациенты дали письменное согласие на обработку своих персональных данных. Протокол исследования был одобрен локальным Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии от 10 октября 2014 г. протокол № 125.

Критерии включения в исследование были следующие: случаи острого ИМ, перенесенного в 2008-2009 годах, зарегистрированные в базе данных «РОИМ»; возраст пациентов 60 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии исключения: возраст пациентов моложе 60 лет.

Дизайн исследования предполагал анализ клинико-анамнестических данных пациентов, расчет основных эпидемиологических показателей острого ИМ за указанный период времени, изучение первичных и вторичных конечных точек, определение отдаленного прогноза заболевания с выявлением прогностически неблагоприятных факторов, влияющих на клиническое течение и исход заболевания. Кроме того, изучались случаи гибели больных пожилого и старческого возраста от острого ИМ в непрофильных стационарах города.

Анализировались следующие конечные точки: первичные - смерть от ССЗ и других причин; вторичные - повторный ИМ, ОНМК, госпитализация по поводу обострения ИБС, прогрессирования ХСН, нарушений ритма сердца, реваскуляризации миокарда.

Методы исследования

Эпидемиологические методы исследования

Эпидемиологические показатели острого ИМ (заболеваемость, смертность, догоспитальная и госпитальная летальность) среди населения пожилого и старческого возраста г. Томска изучались по стандартной программе ВОЗ «РОИМ». С целью получения дополнительной информации о пациентах проводился анализ медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт пациентов).

Динамическое 5-летнее наблюдение проводилось с использованием карт проспективного наблюдения программы «РОИМ». Кроме того, данные об особенностях течения постинфарктного периода были получены из амбулаторных карт и историй болезни. Проводился анализ медицинской документации лечебно-профилактических учреждений города. При отсутствии необходимой медицинской документации, осуществлялось телефонное интервьюирование пациентов и их близких, активный вызов пациентов на прием к кардиологу. В случае летального исхода пациентов, информация собиралась путем анализа протоколов патологоанатомических исследований и актов судебно-медицинских экспертиз, интервьюировались близкие пациентов. Анализовалась информация о дате последнего посещения или установления факта смертельного исхода, полученная из документации лечебно-профилактических учреждений города.

Функциональные методы исследования

При проведении эхокардиографического исследования оценивалось состояние функции левого желудочка и центральной гемодинамики в М, В, доплер-режимах. Определялись линейные и объемные показатели сердца, масса миокарда ЛЖ, оценивались параметры глобальной систолической и диастолической функции, а также локальной сократимости сердца.

С целью оценки характера и количества нарушений сердечного ритма, ишемических изменений пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ.

Определение толерантности к физической нагрузке и оценка функционального резерва сердечно-сосудистой системы проводились с помощью велоэргометрического нагрузочного теста.

Лабораторные методы исследования

Состояние углеводного и липидного обмена, функции почек, активность кардиоспецифических ферментов сыворотки крови оценивались с помощью биохимического анализа крови.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica V10.0 (компания StatSoft Inc.), а также демо-версии программы SPSS Statistics Desktop, V23.0 (компания IBM). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (р - достигнутый уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология острого инфаркта миокарда в Томске (результаты мониторинга по программе «Регистр острого инфаркта миокарда»)

Показатели заболеваемости острым ИМ были существенно выше среди лиц старших возрастных групп по сравнению с населением моложе 60 лет (7,8 против 1,2 на 1000 жителей, $p < 0,001$). Уровень данного эпидемиологического показателя увеличивался пропорционально возрасту населения, достигая максимальных значений в возрастной группе старше 80 лет. В течение всего

срока исследования показатель заболеваемости был существенно выше у мужчин, чем у женщин во всех анализируемых возрастных категориях, за исключением возрастной группы 80 лет и старше ($p > 0,05$).

Показатель смертности так же был значительно больше среди населения пожилого и старческого возраста (350,9 против 40 на 100 тыс. жителей, $p < 0,001$), а его уровень у мужчин был выше, чем у женщин, во всех возрастных группах, за исключением группы пациентов 80 лет и старше ($p > 0,05$). В целом, в возрастно-половом аспекте, для смертности были характерны те же закономерности, что и для заболеваемости.

Величина показателя общей летальности в возрастной группе 60 лет и старше была выше по сравнению с больными моложе 60 лет (45,3% против 34,1%, $p < 0,001$). Гендерные различия в уровне общей летальности отсутствовали.

Уровень догоспитальной летальности среди больных молодого возраста был значительно выше, чем у больных пожилого и старческого возраста (27,5% против 17,6%, $p < 0,001$). С увеличением возраста больных наблюдалась тенденция к снижению данного показателя как в целом, так у мужчин и женщин, приобретающая выраженное значение в наиболее старших (70-79 лет, 80 лет и старше) возрастных группах.

За 2 года исследования 74,7% больных получили стационарное лечение. Важным фактом является, что 81,1% из них были госпитализированы в специализированные отделения, в то время как 18,9% проходили лечение в непрофильных, в основном в общетерапевтических, стационарах города. Уровень госпитальной летальности был значительно выше у больных 60 лет и старше, составив в среднем 27,8% (по сравнению с 6,6% среди лиц моложе 60 лет, $p < 0,001$). С увеличением возраста наблюдался рост госпитальной летальности как среди мужчин, так и у женщин.

За анализируемый период показатель госпитальной летальности среди больных пожилого и старческого возраста, лечившихся в специализированном отделении, был значительно выше (19,7%) по сравнению с группой больных более молодого возраста (3,2%, $p < 0,001$). При этом необходимо отметить, что уровень госпитальной летальности среди больных как моложе, так и старше 60 лет, проходивших лечение в непрофильных стационарах города, оказался значительно выше, составив по своим средним значениям соответственно 26,4% и 65,7% ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация отмечена как в мужской, так и в женской когорте.

Особенности клинического течения и исходов острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста

Исследуемая группа составила 410 пациентов пожилого и старческого возраста, выживших после перенесенного в период с 01.01.2008 по 31.12.2009 ИМ и зарегистрированных в базе данных «РОИМ». Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших острый инфаркт миокарда

Показатель	Результат
Мужчины, n (%)	212 (51,7)
Женщины, n (%)	198 (48,3)
Возраст, (Me(Q25;Q75)), годы	
Мужчины	69 (63; 74)
Женщины	74 (69; 80)
Данные анамнеза	
Курение, n (%)	118 (28,8)
Гипертоническая болезнь, n (%)	357 (87)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	111 (27,1)
Ожирение, n (%)	117 (28,5)
Инфаркт миокарда, n (%)	134 (32,7)
Стенокардия напряжения, n (%)	245 (59,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	278 (67,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	53 (12,9)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	60 (14,6)
Клиническая характеристика	
Атипичная клиническая картина, n (%)	73 (17,8)
ИМпST, n (%)	306 (74,6)
Временные интервалы догоспитального этапа оказания медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда	
Общий (время от начала болевого синдрома до госпитализации), Me (Q25;Q75), мин.	240 (150; 450)
Время от начала болевого синдрома до обращения за медицинской помощью, Me (Q25;Q75), мин.	120 (49; 311,5)
Время от обращения за медицинской помощью до первого врачебного осмотра, Me (Q25;Q75), мин.	23 (17; 30)
Время от первого врачебного осмотра до госпитализации в стационар, Me (Q25;Q75), мин.	66 (46,5; 90)
Осложненное течение острого периода ИМ, n (%)	
НРС, n (%)	260 (63,4)
Аневризма левого желудочка, n (%)	146 (35,6)
Рецидив, n (%)	41 (10)
Острая левожелудочковая недостаточность, n (%)	41(10)
	54(13)
Примечание – ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НРС – нарушение ритма сердца, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах.	

Среди пациентов отмечалась очень широкая распространенность модифицируемых ФР сердечно-сосудистых осложнений и, в большинстве случаев, их сочетание. Так, артериальная гипертензия (АГ) как единственный ФР диагностировалась лишь у 3,4% пациентов, и 0,7% пациентов имели в качестве ФР только статус курения. Наличие трех и более ФР наблюдалось у 14,9% пациентов.

Атипичная клиническая картина острого периода ИМ в 41% случаев была представлена безболевым или малосимптомной формой. При анализе маркеров некроза миокарда было установлено, что почти у трети больных (28%) пожилого и старческого возраста при развитии острого ИМ уровень такого маркера миокардиального некроза, как МВ фракция креатинфосфокиназы (МВ КФК) не превышал установленной нормы. Вместе с тем, показатель уровня тропонина I превышал предельно допустимые значения лишь в половине случаев его определения. При этом пациенты пожилого и старческого возраста в 18,9% случаев направлялись на госпитализацию в непрофильные стационары города.

Анализ временных интервалов догоспитального этапа оказания медицинской помощи выявил, что общее время от начала приступа до момента госпитализации у пациентов 60 лет и старше составило в 240 (150; 450) минут (по сравнению с пациентами более молодого возраста (190 (118,2; 643,7) минут, $p = 0,039$). Столь длительная временная задержка была обусловлена в значительной степени длительным временным интервалом от начала приступа до момента обращения за медицинской помощью (120 (49; 311,5) минут (по сравнению с 70 (65,3; 486,3) минутами у пациентов более молодого возраста, $p = 0,028$), при этом 10% пациентов группы пожилого и старческого возраста обращались за медицинской помощью более чем через 12 часов от появления жалоб. Кроме того, выявлено, что у пациентов пожилого и старческого возраста с атипичной клиникой ИМ, временной интервал от обращения за медицинской помощью до момента осмотра был больше по сравнению с пациентами с типичными проявлениями (26,5 (20;40) против 18 (16;29), $p = 0,005$).

Острый период ИМ значительно чаще был осложнен у пациентов старших возрастных групп (63,4% против 45%, $p < 0,001$), и более чем в половине случаев (56%) был представлен различными видами нарушений ритма и проводимости сердца.

За время госпитализации по поводу индексного ИМ диагностическая КАГ значительно реже выполнялась больным 60 лет и старше (48% против 76%, $p < 0,001$), причем чаще мужчинам (56,1% против 40,9%, $p = 0,002$).

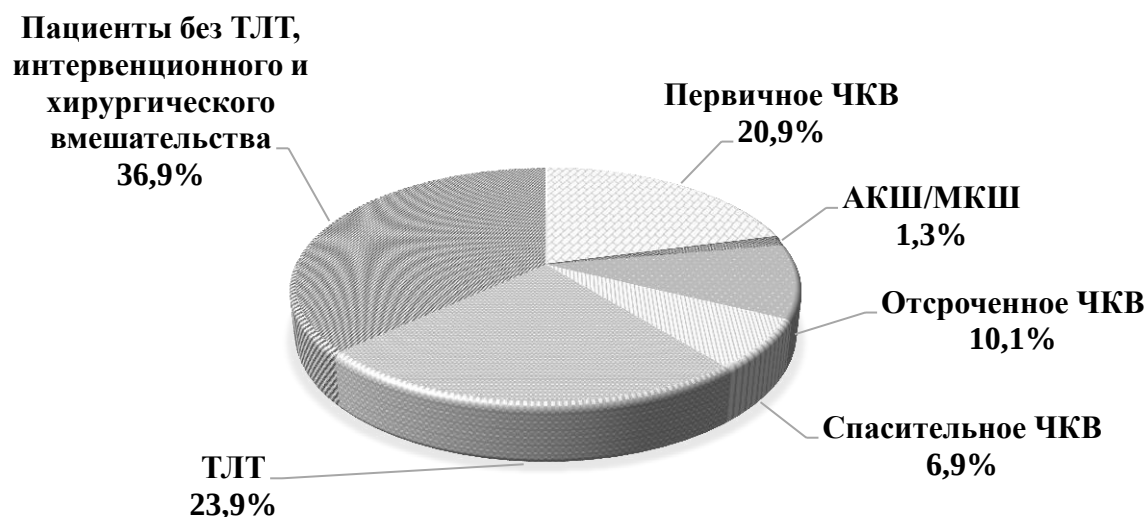
Пациенты пожилого и старческого возраста, которые не направлялись на КАГ, были в среднем на 6 лет старше пациентов, подвергшихся инвазивной диагностической процедуре ($p < 0,001$) и были представлены преимущественно женщинами (55,7%). Кроме того, их состояние чаще было отягощено сопутствующей патологией, такой как сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) (41% против 22%, $p < 0,001$), ожирение (38% против 23%, $p < 0,001$), в анамнезе у них чаще имела место ХСН (76% против 63%, $p = 0,003$), стенокардия напряжения (66% против 54%, $p = 0,012$), ренальная дисфункция (47% против 26%, $p < 0,001$).

Стентирование коронарных артерий реже проводилось пациентам пожилого и старческого возраста (37,8% против 57,4%, $p < 0,001$). При 5-летнем сравнительном анализе было обнаружено, что стентирование коронарных артерий в 2 раза улучшало показатели отдаленной выживаемости в группе

пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 2,29, 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) 1,46-3,59, $p < 0,001$). Однако польза от процедуры нивелировалась при нерегулярном посещении (реже 1 раза в год) пациентом врача на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенного ИМ. Особенно выражено влияние данного фактора было в течение 1-го года после коронарной катастрофы.

У большинства пациентов (64,5%) атеросклеротическое поражение коронарных артерий носило многососудистый характер. Стенозирующий атеросклероз локализовался в передней нисходящей артерии в 62% случаев, в правой коронарной артерии в 51% случаев, в огибающей артерии в 37% случаев; в четверти случаев - в первой диагональной артерии (26%); в ветви тупого края - в 20% случаев. Атеросклероз ствола левой коронарной артерии встречался у 10% ($n = 20$) пациентов.

В большинстве случаев (75%) индексный ИМ характеризовался крупноочаговым поражением. Выбор стратегии восстановления коронарного кровотока представлен на Рисунке 1.



АКШ/МКШ – аортокоронарное/маммарокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ – тромболитическая терапия

Рисунок 1 - Выбор стратегии восстановления коронарного кровотока у пациентов пожилого и старческого возраста с острым ИМ с подъемом сегмента ST

Выявлено, что временной интервал приступ-госпитализация у пациентов, которым не проводилось процедур восстановления коронарного кровотока, было значительно больше (282 (175; 482,5) мин. против с 220 (131,3; 403,8) мин., $p = 0,049$ у которых предпринимались попытки восстановления коронарного кровотока).

Из 104 пациентов, перенесших инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), ЧКВ подверглись 40,4% пациентов. При ИМбпST в зависимости от тактики ведения пациентов в остром периоде заболевания разницы в

выживаемости обнаружено не было ($p = 0,610$). При сравнительном анализе 5-летней выживаемости между пациентами, перенесшими инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и ИМбпST ни через 1 год, ни через 5 лет наблюдения различий выявлено не было ($p = 0,269$).

Гендерные особенности клинического течения и исходов острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста

Женщины были в среднем на 5 лет старше мужчин ($p < 0,001$) и имели более отягощенный анамнестический статус: острый ИМ у них чаще развивался на фоне АГ (94% против 80%, $p < 0,001$), СД 2-го типа (32% против 8%, $p < 0,001$) и ожирения (41,9% против 15,6%, $p < 0,001$), в то время как мужчины значительно чаще имели статус курения (2,5% против 53%, $p < 0,001$). Следует также отметить, что в женской когорте частота изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) была значительно выше, чем в мужской (58,1% против 42%, $p = 0,001$). В анамнезе у женщин чаще имели место стенокардия напряжения (71% против 49%, $p < 0,001$), ХСН (80% против 59%, $p < 0,001$) и хроническая болезнь почек (ХБП) (16% против 6%, $p < 0,001$).

Анализ клинических особенностей острого периода ИМ показал, что в 41% случаев атипичных форм клиническая картина острого ИМ имела малосимптомное течение, которое встречалось у мужчин почти в два раза чаще, чем у женщин (51% против 28%, $p = 0,037$).

По локализации и глубине поражения миокарда, а также по частоте и структуре осложнений острого периода ИМ гендерных различий среди лиц пожилого и старческого возраста выявлено не было. Наиболее частыми осложнениями являлись нарушения сердечного ритма, частота которых составляла 35,4%. Частота осложнений острого ИМ увеличивалась с возрастом как среди мужчин, так и среди женщин. Однако в то время как у мужчин этот показатель возрастал за счет таких осложнений, как НРС, ОЛЖН и кардиогенный шок ($p < 0,01$), для женщин с возрастом было характерно увеличение частоты рецидивов ИМ. Следует отметить, что частота развития тромбоэмболии легочной артерии также увеличивалась с возрастом вне зависимости от пола. По данным ультразвукового исследования сердца существенных гендерных различий выявлено не было.

Тромболизис чаще выполнялся женщинам (46,2% против 35,4%, $p = 0,047$). В свою очередь мужчинам чаще проводилась диагностическая КАГ в остром периоде ИМ (56,1% против 40,9%, $p = 0,002$) и стентирование коронарных артерий (45,3% против 33,3%, $p = 0,048$). Следует отметить, что стентирование коронарных артерий оказывало положительное влияние на отдаленный прогноз как у мужчин, так и у женщин ($p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно; Рисунок 2).

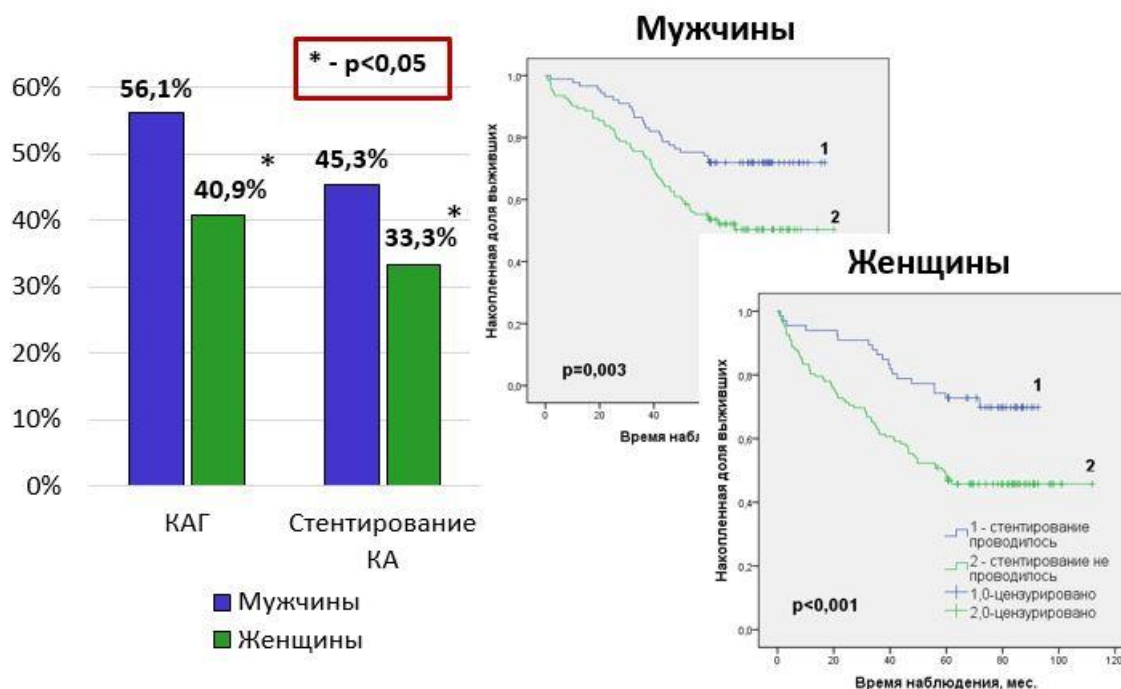


Рисунок 2 - Стратегия лечения острого инфаркта миокарда у пациентов 60 лет и старше в зависимости от пола (А) и 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от стентирования коронарных артерий в острой стадии инфаркта миокарда

Из тех пациентов, которым выполнялась КАГ, у подавляющего большинства мужчин (95%) и женщин (96%) были обнаружены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Многососудистый характер поражения встречался одинаково часто как среди мужчин, так и среди женщин ($p = 0,466$). Из шести больных, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда, пять были лицами мужского пола.

За период 5-летнего мониторинга после свершившегося индексного ИМ диагностическая КАГ выполнялась с одинаковой частотой пациентам вне зависимости от пола – 17,9% и 14,1% соответственно мужчинам и женщинам ($p = 0,298$). Стентированию были подвергнуты 15,9% больных, в том числе 37 (17,5%) мужчин и 28 (14,1%) женщин ($p = 0,359$). Важным представляется установление факта, свидетельствующего о том, что за весь 5-летний период наблюдения 84% ($n = 344$) больных КАГ вообще не выполнялась.

Клинико-анамнестические и гендерные особенности пациентов пожилого и старческого возраста, погибших в разные сроки после инфаркта миокарда в процессе 5-летнего наблюдения

В целях определения значимых характеристик, влияющих на продолжительность жизни после перенесенного ИМ у лиц пожилого и старческого возраста, были выделены группы пациентов, погибших на этапах 1 год, 3 года и 5 лет наблюдения: группа 1 ($n=45$) - умершие в течение первого года; группа 2 ($n=62$) – умершие в срок от 1 года до 3 лет после ИМ; группа 3 ($n=67$) – умершие в срок от 3 до 5 лет после ИМ (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Летальность больных, перенесших инфаркт миокарда в процессе 5-летнего наблюдения

За период наблюдения среди мужчин и женщин погибло сопоставимое число больных: 90 женщин (45,5%) и 84 мужчины (39,6%). Женщины на момент свершившегося индексного события были на 7 лет старше (79 (71,8;82) лет против 72 (66;76) года, $p < 0,001$).

Женщины, погибшие за 5-летний период наблюдения, чаще в анамнезе имели стенокардию напряжения (82,2% против 56%, $p < 0,001$), АГ (97,8% против 81%, $p = 0,001$), СД 2-го типа (51,1% против 15,5%, $p < 0,001$), ожирение (42,2% против 17,7%, $p = 0,001$), в то время как мужчины чаще курили (53,6% против 1,1%, $p < 0,001$). У погибших женщин чаще регистрировалась ренальная дисфункция (70,7% против 29,3%, $p < 0,001$). Женщинам реже проводилась КАГ (30% против 44%, $p = 0,025$). Частота развития осложнений в остром периоде ИМ в обеих группах была сопоставима (69,5%). При анализе параклинических данных в отношении гендерных особенностей не выявлено статистически достоверных различий.

Основной причиной смерти у лиц пожилого и старческого возраста в первые 3 года после перенесенного коронарной катастрофы явился повторный ИМ, в то время как в более поздние сроки пациенты погибали от прогрессирования ХСН. Кроме того, пациенты, умершие в ближайшие 3 года после индексного ИМ чаще страдали нарушением функции почек ($p < 0,001$). У больных, умерших в течение 1-го года наблюдения чаще имела место ОЛЖН в остром периоде ИМ (33,3% в 1-ой группе по сравнению с 11,9% в 3-ей группе, $p = 0,036$). При этом медиана выживания пациентов при развитии ОЛЖН составила 19 месяцев (по сравнению с 33 мес., $p = 0,016$).

Нельзя не отметить, что несмотря на госпитализацию большинства больных в остром периоде заболевания в специализированный кардиологический стационар, инвазивные лечебно-диагностические мероприятия, проводились крайне редко (29,3%). Обратило на себя внимание и то обстоятельство, что лишь 61% пациентов из числа умерших назначалась

липидоснижающая терапия, при этом средняя доза наиболее часто назначаемого препарата – аторвастатина составляла $13,8 \pm 4,9$ мг.

Предикторы летального исхода в течение 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста

Все пациенты ($n = 410$) были разделены на 2 группы: группу 1 составили больные, выжившие в течение 5 лет наблюдения ($n = 236$), группу 2 – умершие в процессе пятилетнего наблюдения ($n = 174$). Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,233$). Пациенты, умершие в процессе пятилетнего наблюдения, были, в среднем, на 6 лет старше, чем больные 1-ой группы ($p < 0,001$). В результате проведенного анализа выживаемости выявлено, что прогноз заболевания у пациентов, перенесших ИМ, ухудшался пропорционально увеличению возраста ($p < 0,0001$).

Ожирение, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения липидного состава крови, АГ были одинаково широко распространены среди пациентов обеих групп. Однако во 2-ой группе чаще регистрировалась ИСАГ ($p = 0,007$). Сахарный диабет 2-го типа также чаще встречался во 2-ой группе больных (22% и 33,9%, $p = 0,002$). Развитие индексного ИМ на фоне имеющейся ХСН несколько чаще происходило у пациентов 2-ой группы, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 0,086$).

Пациенты 2-ой группы чаще переносили ИМ на фоне уже существующей стенокардии напряжения ($p = 0,001$) и перенесенного ранее ИМ, наличие которого в 2 раза увеличивало шанс летального исхода (ОШ 2,2; 95%-й ДИ 1,43-3,3; $p < 0,001$). При анализе результатов ЭхоКГ выявлено, что у пациентов 2-ой группы несколько чаще регистрировалась гипертрофия левого желудочка, однако статистической значимости различия не достигали (43% и 55%; $p = 0,078$). Снижения фракция выброса левого желудочка менее 40% одинаково часто встречалось в обеих группах ($p = 0,149$).

Инсульт в анамнезе чаще встречался у пациентов 2-ой группы ($p < 0,001$). Установлено, что наличие этого события статистически значимо влияло на прогноз (ОШ 3,05; 95%-й ДИ 1,66-5,59; $p < 0,001$).

Выраженное снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м² также чаще наблюдалось у пациентов 2-ой группы ($p < 0,001$). Однако нельзя не отметить, что на прогноз заболевания негативно влияло не только выраженное нарушение почечной функции, но даже незначительное ее снижение (СКФ = 60-89 мл/мин/1,73м²), которое чаще встречалось у пациентов группы неблагоприятного исхода ($p < 0,001$). При этом прогноз заболевания ухудшался пропорционально снижению функции почек. Данный фактор явился независимым предиктором летального исхода в течение 5 лет после перенесенного ИМ (ОШ 5,9; 95%-й ДИ 2,9-11,9, $p < 0,001$).

Осложнения в остром периоде ИМ развивались чаще у пациентов 2-ой группы ($p = 0,019$), причем данные различия были обусловлены, преимущественно, более частым развитием в данной группе ОЛЖН, по сравнению с пациентами первой группы (20,1% и 8,1% соответственно;

$p < 0,001$). Данный фактор выделен как независимый предиктор летального исхода в течение 5 лет после перенесенного ИМ (ОШ 2,5; 95%-й ДИ 1,2-5,1; $p = 0,016$).

При анализе медикаментозной терапии, применяемой у пациентов после перенесенного ИМ, установлено, что назначение статинов ($p = 0,018$), иАПФ ($p < 0,001$) и двойной антиагрегантной терапии ($p < 0,001$) оказывало положительное влияние на отдаленный прогноз заболевания. Бета-блокаторы несколько чаще назначались пациентам из группы благоприятного исхода, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 0,063$).

Способ прогнозирования летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда

Используя данные, полученные в результате проведенного исследования, был разработан способ прогнозирования летального исхода в течение 5 лет после перенесенного ИМ у лиц пожилого и старческого возраста. Построение прогностической модели осуществлялось путем многофакторного регрессионного анализа с применением метода обратной пошаговой регрессии. В анализ было включено более 40 факторов, которые потенциально могли оказать влияние на исход заболевания. В результате анализа в модель вошли следующие показатели:

1. Возраст (1 - менее 75 лет, 2 - 75 лет и более) ($<0,001$)
2. СКФ < 60 мл/мин/1,73м² (0,005) (да/нет)
3. Повторный ИМ в течение 1-го года (0,014) (да/нет)
4. ИМ в анамнезе (0,013) (да/нет)
5. Назначение двойной антиагрегантной терапии (0,014) (да/нет)
6. Назначение статинов (0,028) (да/нет)
7. Назначение иАПФ (0,011) (да/нет)
8. ОНМК в анамнезе (0,039) (да/нет)
9. ОЛЖН (0,016) (да/нет)

Таким образом, вероятность летального исхода у пациентов, перенесших ИМ, можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Вероятность летального исхода} = 1/(1+\text{EXP}(-z)), \quad (1)$$

где $z = - 0,630 + 0,927 \cdot \text{возраст (1 - менее 75 лет, 2 - 75 лет и более)} + 0,925 \cdot \text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2 \text{ (1 - да, 0 - нет)} + 1,015 \cdot \text{повторный ИМ в течение 1-го года (1 - да, 0 - нет)} + 0,635 \cdot \text{ИМ в анамнезе (1 - да, 0 - нет)} - 0,905 \cdot \text{назначение двойной антиагрегантной терапии (1 - да, 0 - нет)} - 0,677 \cdot \text{назначение статинов (1 - да, 0 - нет)} - 1,122 \cdot \text{назначение иАПФ (1 - да, 0 - нет)} + 0,781 \cdot \text{ОНМК в анамнезе (1 - да, 0 - нет)} + 0,902 \cdot \text{ОЛЖН (1 - да, 0 - нет)}$

В модель вошло большое количество переменных, однако именно такая совокупность факторов, полученная путем сложной пошаговой статистической обработки, оказывает значимое влияние на исход заболевания у данной категории пациентов.

Если полученное значение меньше 0,4 - предсказывается исход 0 (благоприятный), если значение равно или больше 0,4 - предсказывается исход 1 (неблагоприятный, летальный). Чувствительность модели – 64,4%, специфичность – 76,7%.

Предикторы неблагоприятного клинического течения постинфарктного периода у пациентов пожилого и старческого возраста при 5-летнем наблюдении

Все пациенты, выжившие в течение пяти лет наблюдения ($n = 236$) были разделены на две группы в зависимости от наличия вторичных конечных точек, которые были представлены случаями госпитализации по поводу обострения ИБС (в том числе повторного ИМ), прогрессирования ХСН, нарушения ритма сердца, реваскуляризации миокарда (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, шунтирование коронарных артерий). Группу 1 составили пациенты с благоприятным течением постинфарктного периода при пятилетнем наблюдении ($n = 110$). Группа 2 ($n = 126$) включала пациентов с фиксированными конечными точками в течение пятилетнего периода наблюдения. Обе группы были представлены сопоставимым количеством мужчин и женщин (50,9% мужчин и 49,1% женщин - в 1-ой группе, 57,1% мужчин и 42,9% женщин - во 2-ой группе). Возраст пациентов был также сопоставим, и медиана его составила 74 (68; 78,3) года.

Пациенты 2-ой группы имели более отягощенный анамнестический статус, у них чаще диагностировалась гипертоническая болезнь (89,7% против 80%, $p = 0,037$), стенокардия напряжения (58,7% против 45,5%, $p = 0,042$) и ХБП (26,2% против 1,8%, $p < 0,001$).

По частоте встречаемости нетипичной манифестации ИМ, а также по локализации и глубине поражения сердечной мышцы различий выявлено не было.

Диагностическая КАГ в остром периоде ИМ одинаково часто выполнялась пациентам обеих групп (52,7% в группе 1 и 65,1% в группе 2, $p = 0,054$). По результатам диагностической КАГ у всех пациентов были выявлены гемодинамически значимые стенозы. Необходимо отметить, что достоверных различий в объеме поражения коронарного русла выявлено не было. Одно-, двухсосудистое стенозирующее поражение, а также поражение ствола левой коронарной артерии встречалось одинаково часто в обеих группах, в то время как трехсосудистый стенозирующий коронароангиосклероз чаще выявлялся в группе 2 (41% против 19%, $p = 0,005$), увеличивая шанс повторных госпитализаций по поводу обострения ИБС и ХСН в 2 раза (ОШ 2,05 95%-й ДИ 0,99-4,21, $p = 0,049$ и ОШ 2,35 95%-й ДИ 1,01-5,07, $p = 0,027$ соответственно).

Осложненное течение острого периода заболевания чаще регистрировалось среди пациентов 2-ой группы (68,3% против 48,2%, $p = 0,002$). Кроме того, выявлено более частое развитие ХСН у пациентов группы неблагоприятного течения постинфарктного периода (30,2% против 16,4%, $p = 0,013$).

Проводился сравнительный анализ основных показателей липидтранспортной функции крови, базальной гликемии и данных функциональных методов обследования сердечно-сосудистой системы. Оценивалась внутригрупповая динамика показателей исходно и через 5 лет после перенесенного индексного ИМ, а также их межгрупповая характеристика в аналогичных временных точках.

При межгрупповом сравнении выявлены различия через 5 лет наблюдения по уровню общего холестерина, который оказался несколько ниже в группе пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода (4,8 (4,1; 5,9) ммоль/л против 5,6 (4,7; 6,7) ммоль/л, $p = 0,09$), что может быть обусловлено более частым наличием и прогрессированием ХСН, которая чаще встречалась во 2-ой группе.

Показатели систолической функции сердца по своим средним значениям чаще отклонялись от нормы в группе неблагоприятного течения постинфарктного периода. Установлено, что в обеих группах отмечалась отрицательная динамика данных инструментальных исследований в виде дилатации левого предсердия, утолщения межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, размеры которых все же оставались в пределах референсных значений.

При анализе медикаментозной терапии установлено, что частота назначения иАПФ была ниже у пациентов 2-ой группы наблюдения (81,7% против 90,9%, $p = 0,04$).

В группе благоприятного течения постинфарктного периода 80% пациентов регулярно посещали поликлинику, в то время как во 2-ой группе данный показатель составлял 48,4% ($p < 0,001$). В группе неблагоприятного течения постинфарктного периода на первый год наблюдения приходится максимальное число случаев госпитализации (55%), в том числе по поводу обострения ИБС (44%), ХСН (24%), нарушений ритма сердца (9,5%). Повторный ИМ развился у 12 (9,5%) пациентов, при этом все случаи возникли в течение 1-го года наблюдения. При более детальном анализе выявлено, что чаще повторный ИМ развивался у пациентов, для которых была выбрана инвазивная стратегия лечения в виде стентирования коронарных артерий ($p = 0,025$) и, которые не посещали врача лечебно-профилактического учреждения после выписки из стационара.

Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста в течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста в течение пяти лет после перенесенного ИМ. Построение прогностической модели осуществлялось путем многофакторного регрессионного анализа с применением метода обратной пошаговой регрессии. В анализ было включено более 40 факторов, которые потенциально могли

оказать влияние на течение постинфарктного периода. В результате анализа в модель вошли следующие показатели:

1. СКФ < 60 мл/мин/1,73м² (0,026) (да/нет)
2. Наличие ХСН в анамнезе II А стадии и выше (0,006) (да/нет)
3. Наличие осложнений острого периода ИМ (0,005) (да/нет)
4. Нерегулярное посещение (реже 1 раза в год) пациентом врача на поликлиническом этапе реабилитации после выписки из стационара (0,001) (посещал регулярно/посещал реже 1 раза в год)

Таким образом, вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода} = 1/(1 + \text{EXP}(-z)), \quad (2)$$

где $z = -1,397 + 1,349 * \text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2 \text{ (1 – да, 0 – нет)} + 2,228 * \text{наличие ХСН в анамнезе II А стадии и выше (1 – да, 0 – нет)} + 0,933 * \text{наличие осложнений острого периода ИМ (1 – да, 0 – нет)} + 1,709 * \text{нерегулярное посещение (реже 1 раза в год) врача на поликлиническом этапе реабилитации (0 – посещал регулярно/1 – посещал реже 1 раза в год)}$

Если вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода, рассчитанная по данной формуле, меньше 0,5 - предсказывается исход 0 (благоприятное течение), в случае, если полученное значение равно или больше 0,5, предсказывается исход 1 (неблагоприятное течение). Чувствительность модели – 67,3%, специфичность – 77,8%.

Следует отметить, что наличие такого фактора, как трехсосудистый стенозирующий коронароангиосклероз, при построении модели логистической регрессии оказывало менее выраженное отрицательное влияние на течение постинфарктного периода и не явилось независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет постинфарктного периода у пациентов пожилого и старческого возраста.

Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста с острым инфарктом миокарда и нарушением функции почек

Группа пациентов, подвергшихся процедуре механической реваскуляризации в остром периоде ИМ, была проанализирована отдельно. В группу было включено 155 пациентов пожилого и старческого возраста, которым в остром периоде ИМ выполнялось стентирование коронарных артерий. Пятилетняя летальность среди данной группы больных составила 28,4%. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, выживших и умерших в течение 5 лет после стентирования коронарных артерий в остром периоде ИМ представлена в Таблице 2.

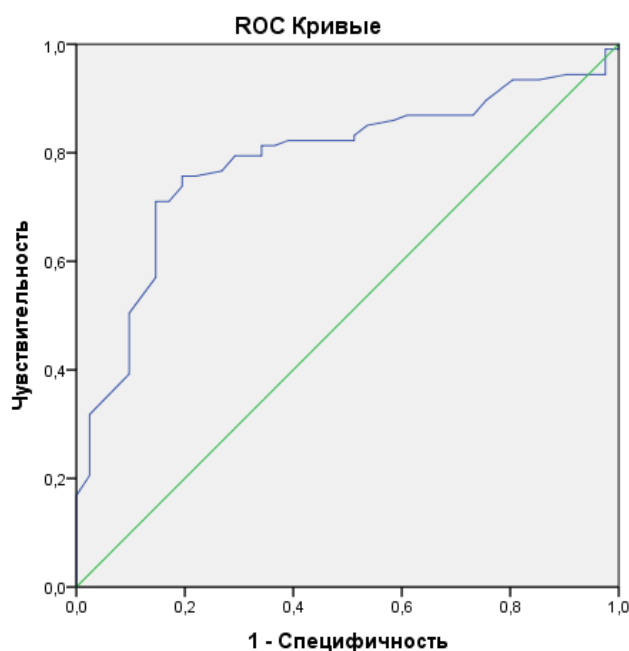
Таблица 2 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов пожилого и старческого возраста, подвергшихся стентированию коронарных артерий, выживших и умерших в течение 5-летнего периода наблюдения

Показатель	Выжившие пациенты (n=21)	Умершие пациенты (n=27)	Критерий	p
Мужчины, n (%)	64 (57,7)	25 (56,8)	$\chi^2=0,009$	0,924
Женщины, n (%)	47 (42,3)	19 (43,2)	$\chi^2=0,009$	0,924
Возраст, Ме (Q25;Q75), годы	69 (63; 74)	75 (69; 80)	U=1595	0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	29 (26,1)	18 (40,9)	$\chi^2=3,259$	0,071
Стенокардия напряжения, n (%)	54 (48,6)	29 (65,9)	$\chi^2=3,774$	0,052
АГ, n (%)	48 (43,2)	9 (20,5)	$\chi^2=7,038$	0,008
ОНМК, n (%)	6 (5,4)	9 (20,5)	$\chi^2=8,116$	0,012
ХСН, n (%)	65 (58,6)	29 (65,9)	$\chi^2=0,713$	0,398
СД 2-го типа, n (%)	25 (22,5)	12 (27,3)	$\chi^2=0,391$	0,532
Курение, n (%)	35 (31,5)	16 (36,4)	$\chi^2=0,333$	0,564
Ожирение, n (%)	25 (22,9)	13 (30,2)	$\chi^2=0,876$	0,349
ХОБЛ, n (%)	10 (9)	9 (20,5)	$\chi^2=3,838$	0,092
Примечание - ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь сердца, Ме (Q25;Q75) – медиана значения и интерквартильный размах, χ^2 - критерий Хи-квадрат, U – критерий Манна-Уитни, p-достигнутый уровень значимости различий.				

Было проанализировано влияние стентирования коронарных артерий на отдаленный прогноз у пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73м².

Установлено, что в отличие от общей когорты, в группе пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73м² стентирование коронарных артерий не оказывало значимого положительного влияния на показатели как годичной ($p = 0,763$), так и 5-летней ($p = 0,081$) выживаемости.

С целью более детальной оценки влияния величины СКФ на отдаленный прогноз больных при стентировании коронарных артерий был проведен ROC-анализ взаимосвязи величины СКФ на момент развития острого ИМ и отдаленного прогноза пациентов, подвергшихся процедуре механической реваскуляризации в остром периоде заболевания. В результате анализа ROC-кривой было установлено, что величина СКФ, равная 74 мл/мин/1,73м² (чувствительность (81,3%), специфичность (65,9%)) позволяет с наибольшей вероятностью предсказывать наступление неблагоприятного исхода в течение 5 лет постинфарктного периода у больных пожилого и старческого возраста, подвергшихся процедуре инвазивной реваскуляризации. При этом площадь под кривой составила 0,785 (Рисунок 4).



Площадь под кривой (AUC)	p	Асимптотический 95%-й ДИ	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,785	<0,001	0,708	0,863

Рисунок 4 - ROC – кривая влияния показателя СКФ на отдаленный прогноз больных острым ИМ пожилого и старческого возраста, подвергшихся стентированию коронарных артерий

При проведении расчета отношения шансов развития неблагоприятного исхода у пациентов пожилого и старческого возраста, подвергшихся процедуре инвазивной реваскуляризации в остром периоде ИМ, было выявлено, что снижение СКФ < 74 мл/мин/1,73м² увеличивает шансы развития летального исхода в течение 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда в данной когорте больных в 8,5 раз (ОШ 8,5 95%-й ДИ 2,86-25,3, $p < 0,001$).

Таким образом, прогностическая эффективность стентирования коронарных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста является высокой, снижая шансы развития летального исхода в отдаленном постинфарктном периоде более чем в 2 раза (ОШ 2,29, 95 -й ДИ 1,46-3,59, $p < 0,001$). Вместе с тем, учитывая, что даже незначительное снижение СКФ служит предиктором летального исхода в течение 5 лет после перенесенного ИМ, особого внимания требуют пациенты пожилого и старческого возраста, имеющие, в том числе, СКФ < 74 мл/мин/1,73м², что является вариантом нормы для лиц данной возрастной группы, однако, при проведении стентирования коронарных артерий может оказывать неблагоприятное влияние на исход заболевания.

Выводы

1. Уровень общей летальности у пациентов пожилого и старческого возраста чрезвычайно высок и составляет 45,3%, независимо от гендерной принадлежности. При этом высокий показатель госпитальной летальности (27,8%) в значительной степени обусловлен гибелью пациентов, госпитализированных в непрофильные стационары города, где уровень госпитальной летальности у данной категории больных достигает 65,7%.

2. Низкая информативность биохимической диагностики острого ИМ у пациентов 60 лет и старше при однократном определении кардиоспецифических маркеров некроза миокарда, таких как МВ КФК и сердечные тропонины (не превышающих референсные значения в 28% и 50% случаев соответственно) на фоне широкой распространенности атипичной клинической картины заболевания (в 17,8% случаев), приводит к увеличению временных задержек на догоспитальном этапе и частой (в 18,9% случаев) госпитализации пациентов в непрофильные лечебные учреждения.
3. Пациентам пожилого и старческого возраста в 1,5 раза реже (в 38% случаев), чем больным моложе 60 лет, проводится интервенционная реваскуляризация в остром периоде ИМ ($p < 0,001$), которая, при успешном ее выполнении, 2 раза улучшает 5-летнюю выживаемость в данной группе пациентов. Женщинам данной возрастной группы чрескожные коронарные вмешательства проводятся значительно реже, чем мужчинам ($p = 0,048$) при сопоставимой отдаленной прогностической эффективности.
4. Пятилетняя летальность пациентов пожилого и старческого возраста составляет 42,4%. Предикторами летального исхода в течение 5 лет после перенесенного ИМ у данной категории пациентов являются возраст старше 75 лет, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², ИМ и ОНМК в анамнезе, развитие левожелудочковой недостаточности в остром периоде ИМ, а также отсутствие назначения статинов, двойной антиагрегантной терапии и иАПФ после перенесенного ИМ.
5. Отрицательное влияние на клиническое течение постинфарктного периода у пациентов пожилого и старческого возраста оказывают многососудистое поражение коронарного русла, отягощенный анамнез, осложнения острого ИМ, однако независимыми предикторами неблагоприятного течения постинфарктного периода при 5-летнем наблюдении являются снижение СКФ < 60 мл/мин/м², ХСН II А стадии и выше, наличие осложнений острого периода ИМ и нерегулярное посещение (реже 1 раза в год) пациентами врача на поликлиническом этапе реабилитации, что в 5,5 раз (ОШ 5,5 95%-й ДИ 2,8-10,9, $p < 0,001$) увеличивает шансы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Практические рекомендации

1. При подозрении на острый ИМ у лиц пожилого и старческого возраста необходимо учитывать широкую распространенность атипичной клинической картины заболевания, низкую эффективность лабораторных методов диагностики миокардиального некроза, особенно при однократном их применении, и высокую частоту госпитализаций данной когорты пациентов в непрофильные стационары.
2. Необходимо обеспечить, по крайней мере, однократное ежегодное посещение пациентами старших возрастных групп лечебного учреждения на амбулаторном этапе лечения после перенесенного ИМ, что позволит существенно (в 5 раз) уменьшить число неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий в постинфарктном периоде и улучшить прогноз заболевания.

3. Для персонифицированного расчета риска возможных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода после перенесенного ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо использовать предложенные прогностические модели.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тукиш, О.В. Влияние медикаментозной терапии на клиническое течение постинфарктного периода и прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда, по данным популяционного регистра / Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., Тукиш О.В. // Медицина в Кузбассе. - 2014. - № 4. – С. 37-42.
2. Тукиш, О.В. Причины смерти больных с острым инфарктом миокарда в непрофильных стационарах / Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Тукиш О.В. // Клиническая медицина. - 2015. - № 6. - С. 73-76.
3. Тукиш, О.В. Случаи гибели больных хирургических стационаров от острого инфаркта миокарда / Округин С.А., Тукиш О.В., Ефимова Е.В., Гарганеева А.А. // Врач. - 2015. - № 6. - С. 72-74.
4. Тукиш, О.В. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации / Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефимова Е.В., Тукиш О.В. // Кардиосоматика. - 2015. - № 3. - С. 22-26.
5. Тукиш, О.В. Возрастно-гендерные аспекты продолжительности догоспитального этапа острого инфаркта миокарда (5-летняя динамика) / Округин С.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Борель К.Н. // Здравоохранение Российской Федерации. - 2016. - № 60 (1). - С. 13-16.
6. Тукиш, О.В. Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста: эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» / Тукиш О.В., Округин С.А., Юнусова Е.Ю., Ефимова Е.В., Гарганеева А.А. // Успехи геронтологии. - 2016. - Том 29. - № 1. - С. 123-127.
7. Тукиш, О.В. Отдаленная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста после инфаркта миокарда в зависимости от тактики ведения в остром периоде заболевания / Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кужелева Е.А. // Успехи геронтологии. – 2017. – Том 30. - № 5. – С. 709-715.
8. Тукиш, О.В. Регистр острого инфаркта миокарда: анализ случаев гибели больных от острого инфаркта миокарда в хирургических стационарах / Гарганеева А.А., Округин С.А., Шабанова М.В., Тукиш О.В., Бауэр В.А. // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приоритетные направления в диагностике и профилактике. Актуальные

- проблемы организации здравоохранения». - Новокузнецк, 2014. - Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2014. - № 3. - С. 32.
9. Тукиш, О.В. Соблюдение рекомендаций и гендерные особенности приверженности лечению больных, перенесших инфаркт миокарда, при годичном наблюдении / Кужелева Е.А., Борель К.Н., **Тукиш О.В.**, Юнусова Е.Ю., Округин С.А., Гарганеева А.А. // Материалы отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН "Актуальные проблемы кардиологии". – Томск. – 2014. – С. 80-81.
 10. Тукиш, О.В. Инфаркт миокарда на фоне гипертонической болезни: особенности клинического течения и исходы / Борель К.Н., Гарганеева А.А., Округин С.А., Кужелева Е.А., **Тукиш О.В.** // Тезисы Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий». - Томск, 2014. - С.19-20.
 11. Тукиш, О.В. Инфаркт миокарда в хирургических стационарах. Анализ летальных случаев по данным регистра острого инфаркта миокарда / Гарганеева А.А., Округин С.А., Шабанова М.В., **Тукиш О.В.**, Юнусова Е.Ю. // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». - Казань, 2014. - С. 120-121.
 12. Тукиш, О.В. Факторы риска ИБС и летальность от острого инфаркта миокарда: общие закономерности и гендерные особенности / Борель К.Н., Гарганеева А.А., Округин С.А., **Тукиш О.В.** // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». - Казань, 2014. - С. 88-89.
 13. Тукиш, О.В. Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста. Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» / **Тукиш О.В.**, Округин С.А., Гарганеева А.А. // Тезисы докладов VI Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу». - Томск, 2015. - С. 149-150.
 14. Тукиш, О.В. Общая, госпитальная и догоспитальная летальность больных острым инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста. Эпидемиологическое исследование / Округин С.А. **Тукиш О.В.**, Гарганеева А.А. // Тезисы докладов VII Съезда кардиологов Узбекистана. Кардиология Узбекистана. - 2015. - № 2. - С. 71-72.
 15. Тукиш, О.В. Заболеваемость и смертность от острого инфаркта миокарда населения Томска пожилого и старческого возраста по данным «Регистра острого инфаркта миокарда» / **Тукиш О.В.**, Округин С.А., Гарганеева А.А. // Тезисы докладов VII Съезда кардиологов Узбекистана. Кардиология Узбекистана. - 2015. - № 2. - С. 79-80.
 16. Тукиш, О.В. Оценка влияния инфаркта миокарда в анамнезе и предынфарктного состояния на продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда / Округин С.А., **Тукиш О.В.**, Кужелева Е.А.,

- Гарганеева А.А., Борель К.Н. // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. - Москва, 2015. - С. 480-481.
- 17.Тукиш, О.В. Возрастно-гендерное влияние на продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда (5-летняя динамика) / **Тукиш О.В.**, Округин С.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. - Москва, 2015. - С. 620-621.
- 18.Тукиш, О.В. Изменения эпидемиологии острого инфаркта миокарда на рубеже двух столетий / Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., **Тукиш О.В.**, Кужелева Е.А. // Тезисы докладов Юбилейной научной сессии «От трансляционных исследований к инновациям в медицине». - Санкт-Петербург, 2015. - С. 21-22.
- 19.Тукиш, О.В. Эпидемиология острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста. Результаты исследования по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» / **Тукиш О.В.**, Округин С.А., Гарганеева А.А., Шабанова М.В. // Тезисы докладов Юбилейной научной сессии «От трансляционных исследований к инновациям в медицине». - Санкт-Петербург, 2015. - С. 109.
- 20.Тукиш, О.В. Прогностическое значение применения основных групп лекарственных препаратов у пациентов старше 60 лет, перенесших острый инфаркт миокарда / Кужелева Е.А., **Тукиш О.В.**, Гарганеева А.А. // Сборник тезисов "Проблемы возрастной патологии в арктическом регионе: биологические, клинические и социальные аспекты". - Якутск, 2016. - С. 68-69.
- 21.Тукиш, О.В. Влияние основных групп лекарственных препаратов на отдаленный прогноз пациентов старше 60 лет, перенесших острый инфаркт миокарда / Кужелева Е.А., **Тукиш О.В.**, Гарганеева А.А. // Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов. - Евразийский кардиологический журнал. - 2016. - № 3. - С. 66.
- 22.Тукиш, О.В. Отдаленные исходы острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом 2 типа / **Тукиш О.В.**, Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. // Тезисы докладов VIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень. – 2017. – С. 298-299.
- 23.Тукиш, О.В. Влияние почечной дисфункции на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста / **Тукиш О.В.**, Гарганеева А.А. // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане». Кардиология Узбекистана. - 2017. – Т.44. - №2. - С. 66.
- 24.Тукиш, О.В. Как изменился портрет пациента старческого возраста с острым инфарктом миокарда за 30 лет / Гарганеева А.А., **Тукиш О.В.** //

Материалы Российского национального конгресса кардиологов: Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации. - 2017. - С. 997.

25. Тукиш, О.В. Отдаленные исходы острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и почечной дисфункцией / **Тукиш О.В.**, Гарганеева А.А., Кужелева Е.А // Сборник тезисов Конгресс «Сердечная недостаточность, 2017». – 2017. – С. 21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

«РОИМ»	- «Регистр острого инфаркта миокарда»
95%-й ДИ	- 95% доверительный интервал
АГ	- артериальная гипертензия
иАПФ	- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМбпST	- инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST	- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КАГ	- коронароангиография
МВ КФК	- МВ-изоформа креатинфосфокиназы
ОЛЖН	- острая левожелудочковая недостаточность
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	- отношение шансов
СД	- сахарный диабет
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТЛТ	- тромболитическая терапия
ФР	- фактор риска
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	- чрескожные коронарные вмешательства
ЭКГ	- электрокардиограмма

Научное издание

Тукиш Ольга Викторовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО
ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ПО ДАННЫМ 5-ЛЕТНЕГО
ПРОСПЕКТИВНОГО КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ)**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать . Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 33.

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.