

О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай, Д.О. Білий, О.І. Іркін, А.О. Степура, С.П. Кушнір
Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Маркери ризику ускладнень гострого інфаркту міокарда при довготривалому спостереженні залежно від віку пацієнтів

Мета — виявити маркери ризику ускладнень гострого інфаркту міокарда (ГІМ) при довготривалому спостереженні залежно від віку пацієнтів. **Об'єкт і методи дослідження.** Проаналізовано дані віддаленого спостереження пацієнтів, які були госпіталізовані з діагнозом «гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» та проходили лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Залежно від віку пацієнтів розподілили на дві групи: 1-ша (n=160) — вік <45, 2-га (n=457) — ≥45 років. Середній термін спостереження становив 4,89±2,66 року. Оцінювали смертність від будь-яких причин протягом 5 років спостереження, розвиток комбінованої кінцевої точки (ККТ) серцево-судинна смерть (ССС)/ГІМ/інсульт протягом 5 та 10 років. **Результати.** Пацієнти 1-ї групи характеризувалися значно кращою виживаністю протягом 10 років спостереження, ніж 2-ї (Log-rank test — LRT; p=0,027). Відмінність кривих визначали вже після 1-го (LRT; p=0,031), а також через 3; 5 та 10 років спостереження. СССР або повторний ГІМ також частіше відзначали у пацієнтів 2-ї групи (LRT; p=0,021). У пацієнтів віком <35 років відзначено найкращу виживаність серед досліджуваних підгруп; зі збільшенням віку частота ускладнень зростала. Артеріальна гіпертензія — основний фактор ризику розвитку віддалених ускладнень у пацієнтів молодого віку (відносний ризик 4,0; 95% довірчий інтервал 1,5–10,7; p=0,006). Пацієнти з низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (<40%) на 1-шу добу після ГІМ мали високу вірогідність смерті від будь-яких причин протягом 5 років спостереження (відносний ризик 3,4; 95% довірчий інтервал 1,2–2,05; p=0,022). Пацієнти, яким проводили реваскуляризацію міокарда протягом перших 3 років, мали значно меншу кількість ішемічних ускладнень (ССС/повторний ГІМ/інсульт) (LRT; p=0,048). **Висновки.** Пацієнти з ГІМ молодого віку (<45 років) характеризуються меншою кількістю ускладнень протягом тривалого (<10 років) позагоспітального періоду спостереження порівняно із старшою віковою групою. Серед основних факторів ризику повторних серцево-судинних подій у цих пацієнтів — супутня артеріальна гіпертензія та дисфункція лівого шлуночка. Проте знижена ФВ ЛШ (<40%) під час госпіталізації більшою мірою впливала на смертність протягом 5 років спостереження, а збереження її значень <50% на 5-ту–7-му добу захворювання — для розвитку ККТ. Реваскуляризація міокарда (тромболізис або первинне перкутанне втручання) знижує ризик розвитку ККТ лише протягом перших 3 років спостереження, потім її позитивне значення втрачається. Відсутність гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій за даними коронарорентрокулографії, вік <35 років та своєчасне проведення медикаментозної чи механічної реваскуляризації міокарда свідчать про низький ризик розвитку ускладнень під час довготривалого спостереження.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, молодий вік, довготривале спостереження, фактори ризику.

Вступ

Значний прогрес у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань привів до суттєвого зниження частоти серцево-судинних подій (ССП) та серцево-судинної смертності. Однак зниження частоти ускладнень не відзначали в осіб молодого віку, а серцево-судинна смерть (ССС) залишається однією з головних причин смерті людей молодого віку в усьому світі (Mandelzweig L. et al., 2006; Gupta A. et al., 2014; Eisen A. et al., 2016). Госпітальна летальність у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST за даними реєстрів становить 6–14%; протягом 1-го року помирають до 20–25% хворих (Aggarwal A. et al., 2012; Chung S.C. et al., 2014).

Раніше у дослідженнях «молодим» віком вважали <40 років (Imazio M. et al., 1998; Ghosh K. et al., 2007; Wiesbauer F. et al., 2009) та <55 років (Yusuf S. et al., 2004), але частіше граничний вік «молодого» пацієнта із ГІМ визначають як <45 років.

Існує досить багато робіт, в яких показано, що пацієнти молодого віку з ГІМ мають відмінності від старших за клінічними та патофізіологічними характеристиками. Так, у пацієнтів молодого віку до основних факторів ризику (ФР), які призводять до розвитку ГІМ, відносять тютюнопаління, цукровий діабет (ЦД), сімейний анамнез, артеріальну гіпертензію (АГ), гіперліпідемію, ожиріння (Пархоменко А.Н. та співавт., 2013).

Втім даних про коротко- та довготривалий прогноз у хворих молодого віку, які перенесли ГІМ, у літературі бракує.

Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовані дані 617 пацієнтів, госпіталізованих у відділення реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» з діагнозом «Гострий коронарний синдром (ГКС) з елевацією сегмента ST» в період січень 2000–грудень 2015 рр., виписаних зі стаціонару, які перебували під довгостроковим наглядом. Діагноз встановлено на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв згідно з рекомендаціями Комітету експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та Асоціації кардіологів України (Barbash G.I. et al., 1995; Steg P.G. et al., 2012).

Усі хворі залежно від віку розподілені на дві групи: 1-ша (n=160) — віком <45 років, 2-га (n=457) — ≥45 років.

У дослідження не включали хворих, які на момент госпіталізації мали кардіогенний шок, набряк легень, вади клапанів серця, що потребувало хірургічного втручання, тяжку форму ЦД, виражену ниркову та печінкову недостатність, бронхіальну астму, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), гострий/загострення хронічного запального процесу, кровотечу, онкологічне чи системне захворювання.

Усі хворі отримували стандартну терапію, згідно з рекомендаціями на момент включення у дослідження.

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів

| Показник | 1-ша група (n=160) | | 2-га група (n=457) | | p |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|---------|
| | Абсолютне число | % | Абсолютне число | % | |
| Вік, років | 160 | 39,4±5,7 | 457 | 59,4±8,1 | <0,0001 |
| Чоловіча стать | 157 | 98,1 | 385 | 84,2 | <0,0001 |
| АГ | 63 | 39,3 | 278 | 60,8 | <0,0001 |
| ЦД | 9 | 5,6 | 60 | 13,1 | <0,0001 |
| Тютюнопаління | 91 | 56,9 | 141 | 30,8 | <0,0001 |
| Сімейний анамнез | 44 | 27,5 | 87 | 19,0 | 0,0029 |
| передчасного розвитку ішемічної хвороби серця | | | | | |
| Післяінфарктний кардіосклероз | 8 | 5,0 | 72 | 15,7 | 0,0004 |
| ГПМК в анамнезі | 0 | — | 19 | 4,1 | 0,0087 |
| Хронічна серцева недостатність в анамнезі | 3 | 1,8 | 35 | 7,6 | 0,0088 |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | — | 28,9±4,49 | — | 27,6±4,46 | 0,0021 |

Таблиця 2. Розвиток несприятливих ССП протягом 1800 днів (4,9 року) та всього терміну спостереження

| Показник | 1800 днів (n=617 осіб) | Весь період спостереження (n=617 осіб) |
|-------------------------|---------------------------|---|
| ССС | 81 (13,1%) | 100 (16,2%) |
| ССС/нефатальний ІМ | 107 (17,3%) | 125 (20,3%) |
| ССС/нефатальний ІМ/ГПМК | 116 (18,8%) | 136 (22,0%) |

Відновлення коронарного кровотоку проводили у 68,6% обстежених. Основний метод ревазуляризації у пацієнтів — проведення тромболітичної терапії (37,8%). У 15 (1,8%) пацієнтів черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) проведено протягом 1-ї доби після тромболітичної терапії (фармакоінвазивна стратегія). Первинне ЧКВ виконано 29,0% хворим. Ревазуляризацію протягом 1-ї доби не проводили 262 (31,4%) пацієнтам, які мали неінвазивні ознаки спонтанної реканалізації інфарктзалежної коронарної артерії, що клінічно проявлялося відсутністю болювого синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на електрокардіограмі. Частині пацієнтів не проводили ревазуляризації у зв'язку з пізньою (>12 год) госпіталізацією та неможливістю виконання ургентного ЧКВ з технічних причин.

Основні характеристики пацієнтів наведено у табл. 1.

Середній термін спостереження хворих 1-ї групи становив 4,89±2,66 (медіана — 4,81 року; 366–5008 діб), 2-ї — 4,92±2,95 (медіана — 4,86 року; 272–5896 діб) року.

Кінцевими точками вважали смерть від будь-яких причин (СБЯП) протягом 5 (1800 діб) років та 10 (3600 діб) років спостереження, а також розвиток комбінованої кінцевої точки (ККТ) ССС/ГІМ/інсульт за той самий період.

Результати тривалого спостереження представлені в табл. 2.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel 2010», статистичної програми «Statistica» («TIBCO Software Inc.») та статистичної програми «SPSS Statistic 20» («IBM») з використанням непараметричного тесту Уїлкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стюдента, χ^2 -тесту Мантел — Хенсела. Критерієм достовірності відмінностей вважали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Пацієнти молодого віку (1-ша група) характеризувалися значно вищою виживаністю протягом 10 років спостереження (рис. 1), ніж хворі старшої вікової групи (СВГ) (Log-rank test — LRT; $p=0,027$). Відмінність кривих спостереження доволі рано після включення хворих у дослідження, хоча різниця протягом 1-го року спостереження лишалася поза межами достовірності (LRT; $p=0,074$ через 6 міс та $p=0,052$ — наприкінці 1-го року спостереження). Суттєву відмінність кривих визначали лише після 1-го року спостереження (LRT; $p=0,031$ через 3; $p=0,042$ через 5; $p=0,027$ через 10 років).

Таким чином, загалом померли 16 зі 160 хворих 1-ї групи, з них 4 — протягом 1-го; 4 — 1–3-го; 5 — 3–5-го та 3 — >5 років спостереження. Основною причиною смерті у більшості випадків була раптова серцева смерть — 11 (68,8%). Повторний ГІМ (ПГІМ) став

причиною смерті ще у 4 (25,0%) хворих, несерцеві причини смерті (шлунково-кишкова кровотеча) відзначали у 1 (6,2%) пацієнта. Таким чином, смертність від усіх причин у хворих молодого віку становила 2,5% після 1-го та 5,0% — після 3 років спостереження (див. рис. 1).

Подвійну ККТ ССС/ПГІМ також значно частіше відзначали у пацієнтів СВГ (рис. 2). При цьому достовірності розбіжностей між групами виявляли вже через 3 міс (LRT; $p=0,021$). Загалом у хворих 1-ї групи за весь період спостереження діагностовано 13 ПГІМ, 4 з яких виявилися фатальними. Тільки 2 інфаркти міокарда (ІМ) зареєстровані протягом 1-го року спостереження (1 фатальний, 1 нефатальний), 3 ІМ розвинулися протягом 1–3 років (1 фатальний, 2 нефатальні) після включення у дослідження. Розвиток 4 ІМ відзначали протягом 3–5 років від індексної події, таку саму кількість ІМ встановлено і після 5 років спостереження.

Також проведено оцінку частоти розвитку потрійної ККТ ССС/ПГІМ/інсульт (рис. 3). У хворих 1-ї групи за 10 років спостереження відзначали розвиток лише 1 ішемічного інсульту через 3 роки від розвитку ІМ. Відмінності кривих між групами були найбільшими і досягали достовірності найшвидше при оцінці частоти виникнення складових саме цієї ККТ. Таким чином, у проведеному нами дослідженні частота розвитку хоча б однієї з подій ККТ ССС/ПГІМ/інсульт у хворих молодого віку становила 3,13% — після 1-го року та 6,9% — після 3 років спостереження (див. рис. 3).

За даними літератури результати внутрішньолікарняного та короткострокового спостереження пацієнтів молодого віку після ГІМ зазвичай сприятливі. Ймовірність смерті в лікарні та протягом перших 6 міс спостереження становила 0,7 та 3,1% відповідно. Це суттєво відрізнялося від показників у пацієнтів СВГ, лікарняна летальність та смертність у яких протягом 6 міс становили

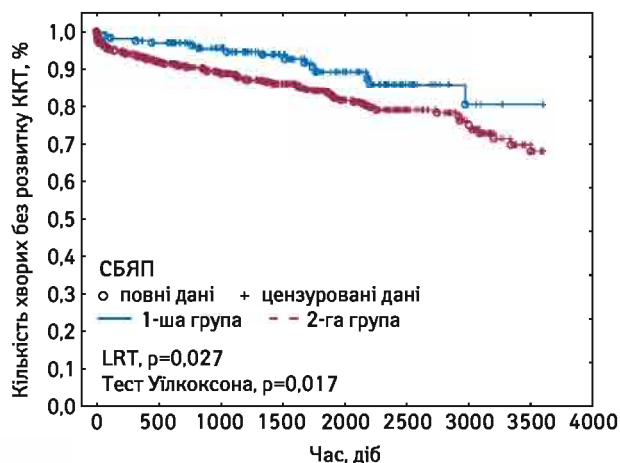


Рис. 1. Настання СБЯП у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST протягом 10 років спостереження у групах

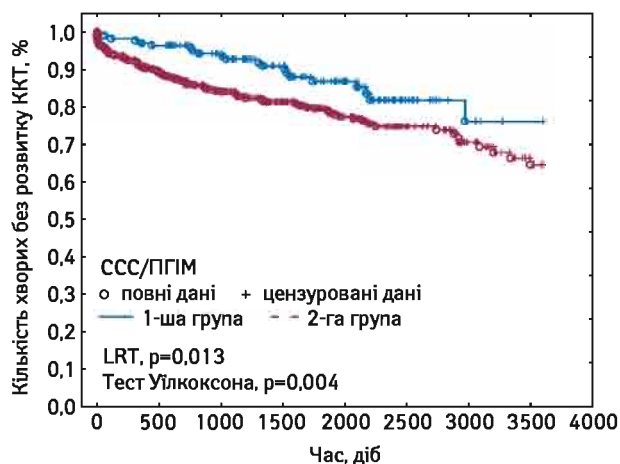


Рис. 2. Розвиток ССС/ПГІМ у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST протягом 10 років спостереження у групах

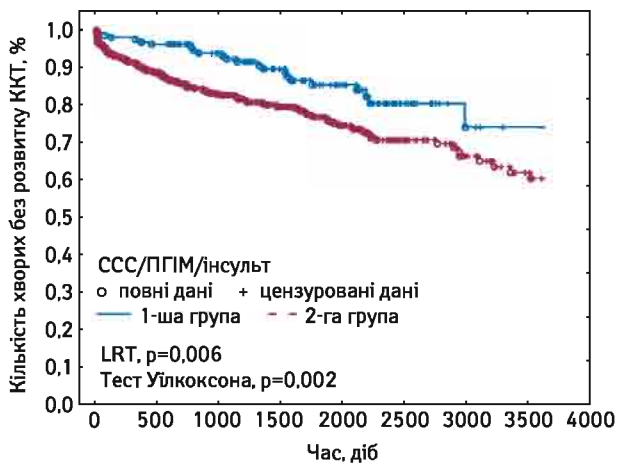


Рис. 3. Розвиток ККТ ССС/ПГІМ/інсульт у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST протягом 10 років спостереження у групах

ли 8,3 та 12,0% відповідно (Zimmerman F.H. et al., 1995). Проте через 5 років після ІМ у низці досліджень спостерігали суттєве підвищення імовірності смерті у пацієнтів молодого віку до 15% через 7 (Fournier J.A. et al., 2004) та 25–29% — 15 років спостереження (McManus D.D. et al., 2011).

Протягом останніх трьох десятиліть госпітальна та рання післягоспітальна летальність хворих значно знизилася, ймовірно, внаслідок поліпшення лікування пацієнтів із ГІМ в гостру фазу захворювання. У дослідженні P. Chaudhary та співавторів (2016) показано, що пацієнти молодого віку з ГІМ характеризуються низьким рівнем лікарняної летальності та порівняно сприятливим прогнозом протягом 1-го року спостереження. У пацієнтів молодого віку виявляли підвищену частоту шлуночкової тахікардії протягом госпітального періоду порівняно з пацієнтами СВГ (Haller P.M. et al., 2017).

До реєстру Vienna STEMI Registry Group включено 575 хворих віком ≤ 45 років, що становило 12,6% загальної кількості пацієнтів. Смертність від усіх причин протягом 30 днів та 3 років спостереження у цій групі становила 1,6 та 3,1% відповідно, що значно нижче, ніж у хворих СВГ (LRT; $p < 0,0001$). У проведеному дослідженні молодий вік хворого був незалежним фактором сприятливого прогнозу щодо розвитку смерті від усіх причин протягом як 30 днів, так і 3 років спостереження. В обсерваційне когортне дослідження K.S. Rathod та співавторів (2016) включено 367 (10,1%) пацієнтів віком ≤ 45 років. Протягом періоду спостереження — в середньому 7 роки (міжквартильний діапазон — 1,2–4,6) — СБЯП (2,7 та 7,6%; $p < 0,0001$) та основні ССП (7,0 та 13,5%; $p < 0,0001$) були значно нижчими у пацієнтів віком ≤ 45 років порівняно з пацієнтами СВГ. За результатами багатofакторного аналізу молодий вік лишився предиктором кращого прогнозу порівняно з пацієнтами СВГ (коефіцієнт ризику — 0,12; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,04–0,38). У дослідженні L. Jaccuemin та співавторів (2010) проведено ретроспективний аналіз 93 пацієнтів із ГІМ віком < 50 років (середній вік — 42,8 \pm 5,2 року), які на момент госпіталізації були активними курцями. Коронарну ангіопластику проводили всім пацієнтам в середньому через 4,5 \pm 3,0 год після розвитку симптомів захворювання, при цьому кровотік ТІМІ-3 після реперфузії відзначено у 96,8% хворих. 1 пацієнт помер від кардіогенного шоку у стаціонарі. Тривале спостереження проведено за участю 85 хворих протягом 20,0 \pm 15,6 міс. При цьому 98,2% пацієнтів вижили протягом періоду спостереження, у 87,9% не відзначали будь-яких великих серцево-судинних ускладнень протягом 24 міс спостереження. Результати дослідження свідчать, що молоді курці з ГІМ, яким проведена ургентна первинна ангіопластика, мають хороший прогноз протягом госпітального періоду та 2 років спостереження (Bonaca M.P. et al., 2017).

У проведеному нами дослідженні серед хворих віком < 45 років протягом 1-го року після ГІМ померли 4 (2,5%), протягом 3 років — 8 (5,0%), 5 років — 13 (10,0%) та 10 років — 16 (20,0%) пацієнтів (з розрахунку на кількість пацієнтів, які закінчили відповідний термін спостереження). Розвиток хоча б однієї з подій ККТ

ССС/ПГІМ/інсульт у хворих молодого віку відзначали у 5 (3,13%) пацієнтів після 1-го, 11 (6,9%) — після 3 років, 18 (13,8%) — 5 та 20 (25,0%) — 10 років спостереження (з розрахунку на кількість пацієнтів, які закінчили відповідний термін спостереження).

Результати подальшого аналізу свідчать, що група пацієнтів молодого віку неоднорідна щодо розвитку позагоспітальних ускладнень. Пацієнти віком < 35 років ($n=22$, середній вік — 28,3 \pm 5,5 року) мали найкращий прогноз. У цій підгрупі не зареєстровано жодного випадку смерті, ПГІМ або інсульту. Пацієнти віком ≥ 35 та < 40 років ($n=49$, середній вік — 37,8 \pm 1,5 року) також протягом 2 років не мали великих ССП, першу смерть у цій підгрупі зареєстровано через 3,6 року. Проте при подальшому спостереженні хворі цієї підгрупи за частотою ССП швидко наздоганяли пацієнтів СВГ ($n=89$, середній вік — 43,1 \pm 1,5 року), в якій визначали найбільшу кількість ускладнень (рис. 4). Пацієнти віком ≥ 40 та < 45 років хоча і мали дещо меншу кількість ССП, ніж пацієнти 2-ї групи (≥ 45 років), але ця різниця не була статистично значущою ($p=0,197$ для розвитку смерті від усіх причин та $p=0,134$ — для розвитку ККТ).

Останнім часом для виділення категорії хворих високого ризику ССП у постгоспітальний період ГІМ велику увагу приділяють базисним ФР атеросклеротичного ураження. ЦД, мультифокальний атеросклероз, серцева недостатність, супутня хронічна хвороба нирок, тютюнопаління, вік > 65 років розглядають як маркери, що свідчать про високий ризик ускладнень і необхідність підсилення терапії, що проводиться (Cole J.H. et al., 2003; Eikelboom J.W. et al., 2017). Нами оцінено вплив основних ФР на розвиток віддалених ускладнень у хворих молодого віку. Найбільше значення щодо розвитку подій ККТ мала супутня АГ. Зі 160 хворих, для яких були доступні дані тривалого спостереження, супутню АГ виявлено в 63 (39,4%). Результати тривалого спостереження хворих 1-ї групи залежно від наявності АГ представлені на рис. 5.

Отримані дані свідчать, що у хворих молодого віку з ГІМ з елевацією сегмента ST та супутньою АГ відносний ризик (ВР) розвитку великих ССП у 4 рази вищий, ніж у пацієнтів без АГ (ВР 4,0; 95% ДІ 1,5–10,7; $p=0,006$). Майже подібні результати отримані для іншої кінцевої точки (СБЯП), ризик розвитку якої був у 3,8 рази вищий у пацієнтів із АГ (ВР 3,8; 95% ДІ 1,3–11,7; $p=0,018$). У хворих 2-ї групи наявність супутньої АГ суттєво не впливала на розвиток ускладнень потрібної ККТ (ВР 1,3; 95% ДІ 0,9–1,9; $p=0,189$) та СБЯП (ВР 1,3; 95% ДІ 0,8–2,1; $p=0,355$).

Розвиток ККТ ССС/ПГІМ/інсульт у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST протягом 5 років спостереження залежав від наявності АГ та віку на момент госпіталізації (див. рис. 5).

Основні розбіжності між пацієнтами молодшої та СВГ у розвитку серцево-судинних ускладнень стосувалися лише осіб без супутньої АГ (Log-Rank; $p=0,005$), водночас пацієнти молодого віку з АГ мали частоту ускладнень, подібну до тієї, яку відзначали у СВГ (Log-Rank; $p=0,692$).

За даними дослідження не виявлено суттєвого впливу тютюнопаління, вихідного рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, супутнього ЦД чи ожиріння на розвиток ускладнень постгоспітального періоду захворювання ($p > 0,05$).

Суттєвий вплив на розвиток ускладнень ГІМ протягом тривалого спостереження мав стан скоротливої здатності лівого шлуночка (ЛШ) як на 1-шу добу захворювання, так і на момент переводу/виписки пацієнта у реабілітаційне відділення (5-та–7-ма доба захворювання). Низькі значення ФВ ЛШ ($< 40\%$) на 1-шу добу ГІМ свідчили про високу вірогідність розвитку СБЯП протягом 5 років спостереження (ВР 3,4; 95% ДІ 1,2–2,05; $p=0,022$) (рис. 6). Втім частота розвитку потрібної ККТ не залежала від ФВ ЛШ на момент госпіталізації ($p > 0,05$). Більше значення для розвитку ускладнень при тривалому спостереженні мала величина ФВ ЛШ на момент переводу до відділення реабілітації (5-та–7-ма доба від розвитку ГІМ). Пацієнти з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ мали значно кращі результати протягом 5 років, ніж особи з дисфункцією ЛШ (рис. 7).

У виконаному дослідженні не виявлено значущого впливу методів лікування на результати тривалого спостереження у молодих хворих на ГІМ. Поясненням цього може бути те, що у більшості випадків застосування того чи іншого методу лікування базувалося на положеннях рекомендацій та клінічній доцільності.

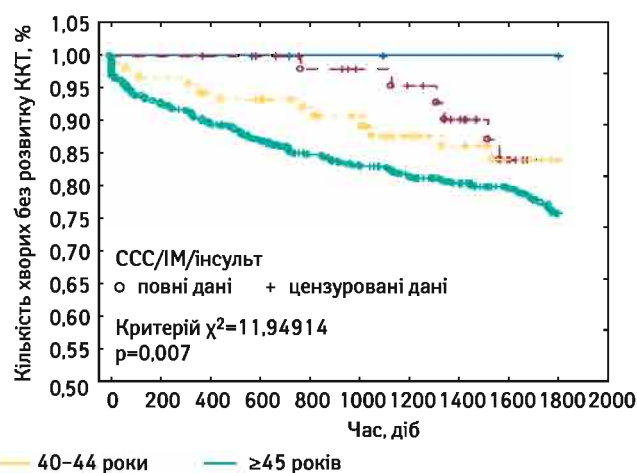
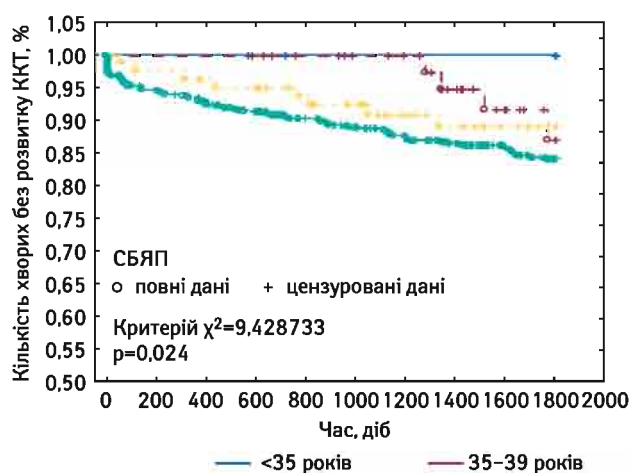


Рис. 4. Розвиток СБЯП та комбінованої точки ССС/ПГІМ/інсульт у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST протягом 5 років спостереження залежно від віку на момент госпіталізації

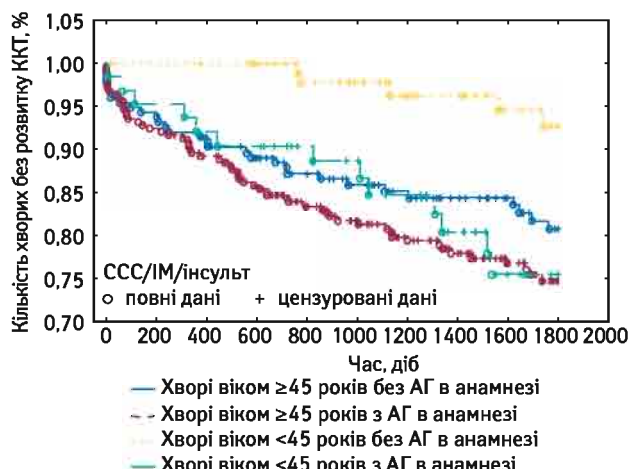
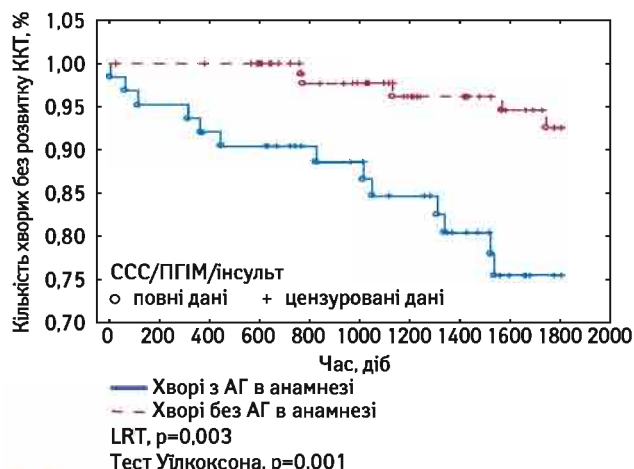


Рис. 5. Розвиток комбінованої точки ССС/ПГІМ/інсульт у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST молодого віку протягом 5 років спостереження залежно від наявності супутньої АГ та порівняно зі СВГ

Тому позитивні впливи лікувальної тактики вірогідно перекивалися більш значущим вихідним ризиком несприятливих подій у пацієнтів, у яких цю тактику застосовували. Втім пацієнти, яким проводили ревазуляризацію міокарда (механічну чи медикаментозну), протягом перших 3 років мали значно меншу кількість ішемічних ускладнень потрійної ККТ. Після 3 років ця різниця ставала несуттєвою (рис. 8).

В одному з досліджень серед незалежних факторів сприятливого прогнозу у хворих на ГІМ молодого віку були збережена систолічна функція ЛШ, нормальна функція нирок та успішне первинне ЧКВ, тоді як ЦД, кардіогенний шок та стегновий доступ при проведенні ЧКВ пов'язані з вищим ризиком смерті протягом спостереження (Jasquemin L. et al., 2010). В іншому дослідженні серцева недостатність, злоякісні шлуночкові аритмії, стенокардія та ПГІМ були пов'язані з вищим ризиком смерті серед хворих молодого віку. Найсильнішим незалежним ФР також була ФВ ЛШ <45% (ВР 4,4; 95% ДІ 1,6–12,4) (McManus D.D. et al., 2011). У дослідженні J.H. Cole та співавторів (2003) проведено 15-річне спостереження 23 (94 жінки та 729 чоловіків) хворих віком <40 років з документованою під час коронароангіографії коронарною хворобою серця (пацієнти з ГІМ та стабільною ішемічною хворобою серця). 253 (31%) хворих померли протягом періоду спостереження, при цьому найсильнішими ФР смерті були раніше перенесений ІМ (ВР 1,32; 95% ДІ 1,00–1,73), серцева недостатність II функціонального класу за NYHA (ВР 1,75; 95% ДІ 1,03–2,97), активне тютюнопаління (ВР 1,59; 95% ДІ 1,14–2,21), ЦД (ВР 1,41; 95% ДІ 1,04–1,90) та зниження ФВ ЛШ (ВР 1,30; 95% ДІ 1,19–1,43 на кожні 10% зниження).

E. Meliga та співавтори (2012) виявили, що активне тютюнопаління та ФВ ЛШ <50% були незалежними предикторами серйозних серцевих та цереброваскулярних подій у пацієнтів

молодого (<40 років) віку, яким провели ЧКВ. Поточне тютюнопаління визначено єдиним значущим предиктором розвитку ККТ смерті від усіх причин/ГКС і в іншому дослідженні, за результатами як однофакторного, так і багатфакторного регресійного аналізу (ВР 4,46; 95% ДІ 1,08–19,1; p=0,04) (Konishi N. et al., 2014).

Таким чином, у проведеному нами дослідженні перебіг ГІМ у пацієнтів молодого віку був сприятливішим з меншою кількістю ускладнень протягом постгоспітального періоду захворювання.

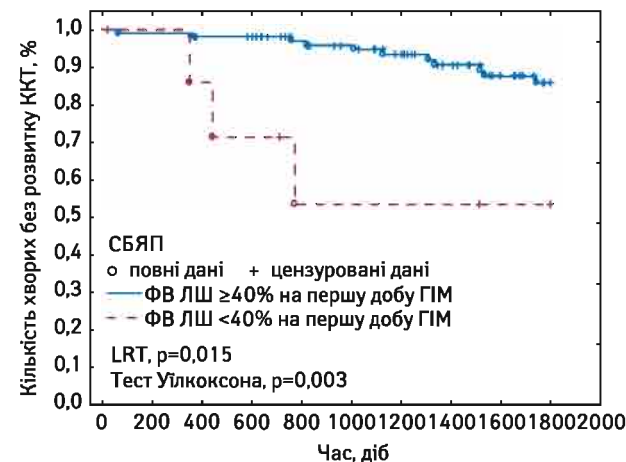


Рис. 6. Розвиток комбінованої точки СБЯП у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST протягом 5 років спостереження залежно від значень ФВ ЛШ на момент госпіталізації

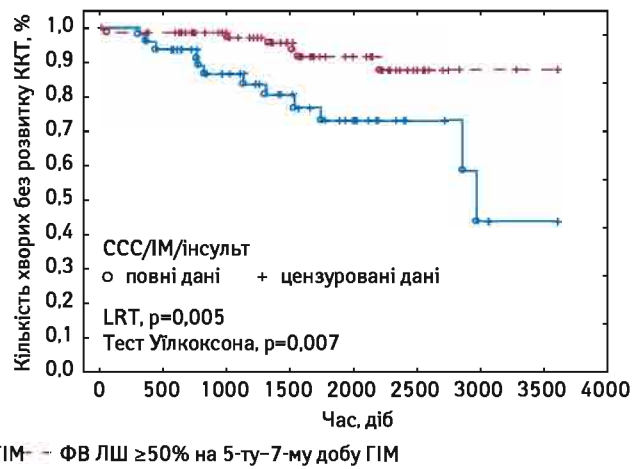
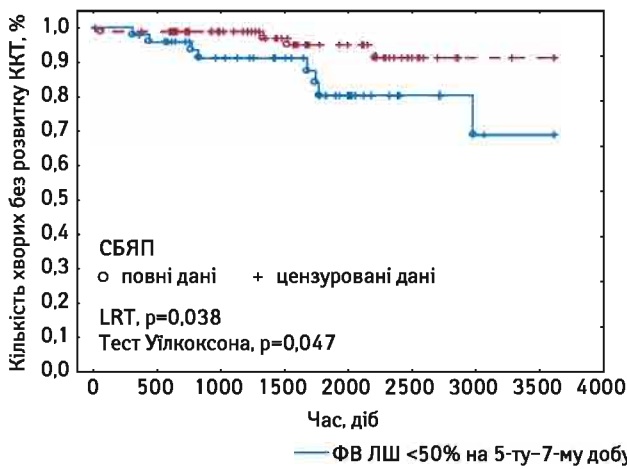


Рис. 7. Розвиток смерті від будь-яких причин та комбінованої точки ССС/ПГІМ/інсульт у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST протягом 5 років спостереження залежно від ФВ на 5-ту-7-му добу ГІМ

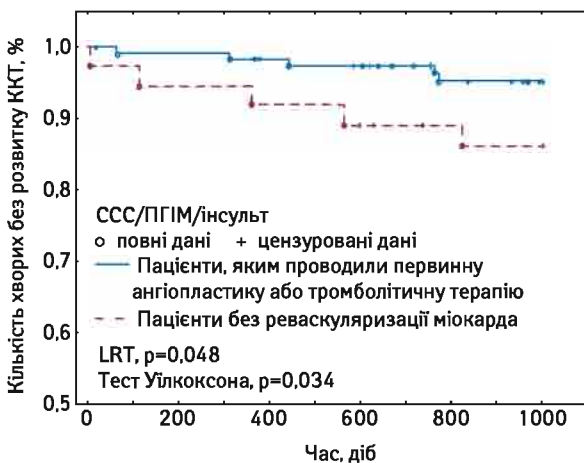


Рис. 8. Розвиток комбінованої точки ССС/ПГІМ/інсульт у пацієнтів молодого віку з ГКС та елевацією сегмента ST протягом спостереження залежно від проведення реперфузії міокарда

Пацієнти молодого віку характеризувалися значно нижчою частотою розвитку СБАП та основних ССП протягом 10 років, при цьому результати спостереження були тим кращі, чим молодшою була досліджувана підгрупа. Серед основних ФР повторних ССП у пацієнтів віком <45 років були супутня АГ та дисфункція ЛШ. Проведення ревазуляризації медикаментозним або механічним шляхом протягом перших 12 год після розвитку ГІМ, навпаки, запобігало розвитку серцево-судинних ускладнень протягом перших 3 років після ГІМ.

Результати короткострокового спостереження пацієнтів молодого віку після ГІМ зазвичай сприятливі. Ймовірність смерті протягом перших 6 міс спостереження становила 3,1%. Це вигідно відрізняється від пацієнтів СВГ, смерть протягом 6 міс у яких становила 12%. Проте згодом спостерігають суттєве підвищення вірогідності смерті у пацієнтів молодого віку до 15% через 7 та 25–29% — через 15 років спостереження. Серцева недостатність, зляккісні шлуночкові аритмії, стенокардія та ПГІМ пов'язані з вищим ризиком смерті серед пацієнтів молодого віку. Найсильнішим незалежним ФР в одному з досліджень була ФВ ЛШ $\leq 45\%$ (ВР 4,4; 95% ДІ 1,6–12,4) (Zimmerman F.H. et al., 1995; Fournier J.A. et al., 2004; McManus D.D. et al., 2011). Зокрема ймовірність раптової серцевої смерті суттєво вища у пацієнтів молодого віку, що перенесли ІМ, порівняно із загальною популяцією одноліток. Продемонстровано понад 74-кратне підвищення ризику смерті у цих хворих (Risgaard B. et al., 2013).

Висновки

У пацієнтів із ГІМ молодого віку (<45 років) відзначають меншу кількість ускладнень протягом тривалого (<10 років) позагоспітального періоду спостереження порівняно із СВГ.

Серед основних ФР повторних ССП у цих пацієнтів — супутня АГ та дисфункція ЛШ. Проте зниження ФВ ЛШ <40% під час госпіталізації має значення більше для розвитку смерті протягом 5 років спостереження, а збереження її значень <50% на 5-ту-7-му добу захворювання — для розвитку ККТ.

Ревазуляризація міокарда (тромболізис або первинне ЧКВ) знижує ризик розвитку ККТ лише протягом перших 3 років спостереження, а потім її позитивне значення втрачається.

Вік хворого <35 років — маркер низького ризику розвитку ускладнень під час 10-річного спостереження.

Список використаної літератури

- Пархоменко А.Н., Амосова К.М., Дзюк Г.В. та ін.** (2013) Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Укр. кардіол. журн., додаток 3.
- Aggarwal A., Aggarwal S., Goel A. et al.** (2012) A retrospective case-control study of modifiable risk factors and cutaneous markers in Indian patients with young coronary artery disease. *JRSM Cardiovasc. Dis.*, 1(3): cvd.2012.012010.
- Barbush G.I., White H.D., Modan M. et al.** (1995) Acute myocardial infarction in the young — the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur. Heart J.*, 16(3): 313–316.
- Bonaca M.P., Storey R.F., Theroux P. et al.** (2017) Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 70(11): 1368–1375.
- Chaudhary P., Agarwal N., Kulshrestha M. et al.** (2016) Assessment of myocardial infarction in young patients. *Int. J. Contemp. Med. Res.*, 3(12): 3467–3470.
- Chung S.C., Gedeberg R., Nicholas O. et al.** (2014) Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet*, 383: 1305–1312.
- Cole J.H., Miller J.I. 3rd, Sperling L.S., Weintraub W.S.** (2003) Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41(4): 521–528.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al.** (2017) Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 377: 1319–1330.
- Eisen A., Giugliano R.P., Braunwald E.** (2016) Updates on acute coronary syndrome: a review. *JAMA Cardiol.*, 1: 718–730.
- Fournier J.A., Cabezon S., Cayuela A. et al.** (2004) Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤ 40 years of age. *Am. J. Cardiol.*, 94: 989–992.
- Ghosh K., Khare A., Shetty S.** (2007) Fasting plasma homocysteine levels are increased in young patients with acute myocardial infarction from Western India. *Ind. Heart J.*, 59: 242–245.
- Gupta A., Wang Y., Spertus J.A. et al.** (2014) Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 64: 337–345.
- Haller P.M., Jäger B., Farhan S. et al.** (2017) Impact of age on short- and long-term mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction in the VIENNA STEMI network. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 130(5–6): 172–181.
- Imazio M., Bobbio M., Bergerone S. et al.** (1998) Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: The GISSI experience. *G. Ital. Cardiol.*, 28: 505–512.
- Jacquemin L., Bourrelly N., Roth O. et al.** (2010) Acute myocardial infarction in young smokers treated by coronary angioplasty. In-hospital prognosis

and long-term outcome in a consecutive series of 93 patients. *Ann. Cardiol. d'Angéio.*, 59: 119–124.

Konishi H., Miyauchi K., Kasai T. et al. (2014) Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (<40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. *J. Cardiol.*, 64(3): 171–174.

Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. (2006) The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004. *Eur. Heart J.*, 27(19): 2285–2293.

McManus D.D., Piacentini S.M., Lessard D. et al. (2011) Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients <55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 108: 477–482.

Meliga E., DeBenedictis M., Gagnor A. et al. (2012) Conte Long-term outcomes of percutaneous coronary interventions with stent implantation in patients <40 years old. *Am. J. Cardiol.*, 109(2012): 1717–1721.

Rathod K.S., Jones D.A., Gallagher S. et al. (2016) Atypical risk factor profile and excellent long-term outcomes of young patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 5(1): 23–32.

Risgaard B., Nielsen J.B., Jabbari R. et al. (2013) Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death. *Europace*, 15: 48–54.

Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. (2012) Task Force on the management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 33: 2569–2619.

Wiesbauer F., Blessberger H., Azar D. et al. (2009) Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (<or=40 years of age). *Eur. Heart J.*, 30: 1073–1079.

Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364: 937–952.

Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D., Ng G. (1995) Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 26: 654–661.

Маркери ризика ускладнень острого інфаркта міокарда при довготривалому спостереженні в залежності від віку пацієнтів

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лугай, Д.А. Бєлий,
О.І. Іркин, А.О. Степура, С.П. Кушнір

Резюме. *Цель* — выявить маркеры риска осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) при длительном наблюдении в зависимости от возраста пациентов. *Объект и методы исследования.* Проанализированы данные удаленного наблюдения пациентов, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST» и проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. В зависимости от возраста пациентов распределили на две группы: 1-я (n=160) — возраст <45 лет, 2-я (n=457) — ≥45 лет. Средний период наблюдения составил 4,89±2,66 лет. Оценивали смертность от любых причин в течение 5 лет наблюдения, развитие комбинированной конечной точки (ККТ) сердечно-сосудистая смерть (ССС)/ОИМ/инсульт в течение 5 и 10 лет. *Результаты.* Пациенты 1-й группы характеризовались значительно лучшей выживаемостью в течение 10 лет наблюдения, чем 2-й (Log-rank test — LRT; p=0,027). Различия кривых определяли уже после 1-го года наблюдения (LRT; p=0,031), а также через 3; 5 и 10 лет. СССР или повторный ОИМ также чаще отмечали у пациентов 2-й группы (LRT; p=0,021). У пациентов в возрасте <35 лет отмечена лучшая выживаемость среди исследуемых подгрупп; с увеличением возраста частота осложнений возрастала. Артериальная гипертензия — основной фактор риска развития отдаленных осложнений у пациентов молодого возраста (относительный риск 4,0; 95% доверительный интервал 1,5–10,7; p=0,006). Пациенты с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (<40%) на 1-е сутки после ОИМ имели высокую вероятность смерти от любых причин в течение 5 лет наблюдения (относительный риск 3,4; 95% доверительный интервал 1,2–2,05; p=0,022). Пациенты, которым проводили реваскуляризацию миокарда в течение первых 3 лет, имели значительно меньше количество ишемических осложнений (ССС/повторный ОИМ/инсульт) (LRT; p=0,048). *Выводы.* Пациенты молодого возраста (<45 лет) с ОИМ характеризуются меньшим количеством осложнений в течение длительного

(<10 лет) внегоспитального периода наблюдения по сравнению со старшей возрастной группой. Среди факторов риска повторных сердечно-сосудистых событий у этих пациентов — сопутствующая артериальная гипертензия и дисфункция левого желудочка. Однако сниженная ФВ ЛЖ (<40%) при поступлении имела значение в большей мере для смерти в течение 5 лет наблюдения, а сохранение значений <50% на 5–7-е сутки заболевания — для развития ККТ. Реваскуляризация миокарда (тромболитиз или первичное перкутанное вмешательство) снижает риск развития ККТ только в течение первых 3 лет наблюдения, затем ее положительное значение теряется. Отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий по данным коронароангиографии, возраст <35 лет и своевременное проведение медикаментозной или механической реваскуляризации миокарда свидетельствуют о низком риске развития осложнений во время длительного наблюдения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, молодой возраст, длительное наблюдение, факторы риска.

Risk markers of complications of acute myocardial infarction in long-term follow-up depending on the age of patients

A.N. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, D.O. Bilyi,
O.I. Irkin, A.O. Stepura, S.P. Kushnir

Summary. *The aim* is to identify risk markers for complications of acute myocardial infarction (AMI) in long-term follow-up, depending on the age of the patients. *Object and research methods.* The data of remote monitoring of patients hospitalized with a diagnosis of «Acute coronary syndrome with ST segment elevation» and undergoing treatment in the intensive care unit were analyzed. Depending on age, patients are divided into two groups: 1-st (n=160) — <45, 2-nd (n=457) — ≥45 years. The mean follow-up was 4.89±2.66 years. We evaluated the death rate from any causes within 5 years of observation, the development of a combined endpoint (CEP), cardiovascular death (CVD)/AMI/stroke over 5 and 10 years. *Results.* Patients of the 1st group had significantly better survival during 10 years of observation than the 2nd (Log-rank test — LRT; p=0.027). The difference in the curves was determined after the 1-st year of observation (LRT; p=0.031), as well as after 3; 5 and 10 years. CVD or repeated AMI was also more often observed in patients of the 2-nd group (LRT; p=0.021). Patients aged <35 years showed better survival rates among the studied subgroups; with increasing age, the frequency of complications increased. Arterial hypertension is the main risk factor for the development of long-term complications in young patients (relative risk 4.0; 95% confidence interval 1.5–10.7; p=0.006). Patients with a low left ventricular ejection fraction (LVEF) (<40%) on the 1-st day after AMI had a high probability of death from any causes within 5 years of follow-up (relative risk 3.4; 95% confidence interval 1.2–2.05; p=0.022). Patients who underwent myocardial revascularization during the first 3 years had significantly fewer ischemic complications (CVD/repeated AMI/stroke) (LRT; p=0.048). *Findings.* Patients of a young age (<45 years) with AMI are characterized by fewer complications during a long (<10 years) out-of-hospital observation period compared with the older age group. Among the risk factors for recurring cardiovascular events in these patients are concomitant arterial hypertension and LV dysfunction. However, reduced LVEF (<40%) upon admission was more important for the death within 5 years of observation, and maintaining values <50% on the 5–7-th day of the disease was important for the development of CEP. Myocardial revascularization (thrombolysis or primary percutaneous intervention) reduces the risk of developing CEP only during the first 3 years of observation, then its positive value is lost. The absence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries according to coronary ventriculography, the age <35 years and the timely conduct of drug or mechanical myocardial revascularization indicate a low risk of complications during prolonged observation.

Keywords: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, young age, long-term follow-up, risk factors.

Адреса для листування:

Білий Дмитро Олександрович
02000, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Державна установа «Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України»,
відділення реанімації та інтенсивної терапії
E-mail: dmbelyi@gmail.com

Держано 06.08.2019