На правах рукописи



Пантелеев Олег Олегович

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕЛИРИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте кардиологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Рябов Вячеслав Валерьевич**

Официальные оппоненты:

Петрова Марина Михайловна	доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, заведующий кафедрой
Певзнер Дмитрий Вольфович	доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, отдел неотложной кардиологии, заведующий отделом, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово

Защита состоится «17» февраля 2027 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.2154.04, созданного на базе Научно-исследовательского института кардиологии – филиала 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 «____» _____ 202___ года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук — Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень разработанности научной проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти, на которую приходится около 35% от всех смертей. Большинство смертей связано с инфарктом миокарда (ИМ) или инсультом и их осложнениями [Benjamin A. Stark, 2025]. Среди экстракардиальных осложнений ИМ значительное место занимает делирий. В виду ассоциации с большей 30-дневной и 6-месячной летальностью, и более высокой частотой повторных госпитализаций [Burchaka, A., 2025], профилактика и лечение ИМ-ассоциированного делирия имеют высокую научную и клиническую значимость.

Несмотря на известность делирия с античных времён, длительное время не существовало универсального определения делирия. Опубликованный в 2020 году консенсус экспертов десяти научных сообществ по обновлённой номенклатуре делирия и острой энцефалопатии [J.C. Slooter, 2020] с одной стороны позволяет систематизировать перспективные исследования в этом направлении, с другой – обуславливает необходимость переоценки накопленных ранее данных.

Исследования ИМ-ассоциированного делирия немногочисленны и имеют в основном ретроспективный характер. Ретроспективные исследования М.Л. Гринберга и Я.Л. Габинского (2006 г.), а так же А.И. Максимова (2011 г.) содержат не противоречащие друг другу данные об эпидемиологии делирия при ИМ, клинической характеристике больных ИМ, осложнённого делирием, однако, не рассматривают вопросы патогенеза этого состояния. Проспективное исследование А.А. Витик и Н.П. Шень (2018 г.) и ретроспективное регистровое исследование Jäckel M. et al (2021 г.) не выявили ИМ-специфические предикторы делирия.

Методы профилактики и лечения делирия многочисленны и разнообразны, но не вполне эффективны. Нефармакологические воздействия, хотя и позволяют снизить суммарную продолжительность и общее количество эпизодов делирия, не влияют на тяжесть уже развившегося делирия и не эффективны в 2/3 случаев [Hsiao C.C, 2025].

Профилактическое назначение галоперидола показало отсутствие влияния на частоту развития делирия [Lin, P. Et al., 2023]. Профилактическое назначение дексмедетомидина снижало частоту развития делирия у больных ИМ (вероятно за счёт невозможности его диагностики по причине угнетения высшей нервной деятельности) [Витик, А.А., Шень Н.П., 2018], однако было эффективно лишь в ряде случаев [Smith, W. et al., 2022]. Многочисленные рандомизированные клинические исследования антипсихотических препаратов для лечения делирия не выявили эффективный препарат для лечения уже развившегося делирия. Дексмедетомидин, назначенный с целью купирования развившегося делирия, не влиял на продолжительность делирия, летальность в ОРИТ, госпитальную летальность и летальность на 30-е сутки. Таким образом, можно признать, что современная стратегия профилактики и лечения делирия исчерпала себя, и не демонстрирует удовлетворительной эффективности.

Патогенез делирия не изучен окончательно. Существующие на сегодняшний день представления о механизмах развития делирия объединены в ряд теорий: нейровоспалительную теорию, теорию окислительного стресса, теорию дефицита нейротрансмиттеров, нейроэндокринную теорию, теорию нарушения суточной регуляции, теорию сетевого разъединения и теорию старения нейронов. В виду полиэтиологичности этого синдрома, каждый конкретный клинический случай делирия является результатом воздействия уникального сочетания взаимодополняющих факторов и процессов. При этом механизмы, лежащие в основе большей части теорий развития делирия, одновременно являются патогенетическими звеньями течения ИМ. Полиэтиологичность делирия и единообразие его клинических проявлений при различных нозологиях позволяют предположить наличие общего для различных патогенетических путей процесса, приводящих к развитию делирия. В роли одного из таких процессов может выступать отёк головного мозга (ОГМ).

Исследования фармакологических способов воздействия на протекающий субклинический отёк головного мозга с целью профилактики развития делирия единичны. В исследовании Hamiko M. et al, включавшем 259 пациентов, подвергшихся операции протезирования аортального клапана

в условиях искусственного кровообращения (ИК), получены данные о позитивном влиянии превентивного применения маннитола на частоту развития послеоперационного делирия. Больные основной группы получали маннитол разово в дозе 500 мг/кг в составе первичного объёма заполнения контура аппарата ИК. Госпитализации и затраты на лечение были значимо ниже в группе, получавшей маннитол. Частота послеоперационного делирия у больных основной группы составила 13,8% против 33,8% в контрольной (p = 0,001). Исследования профилактического назначения маннитола с целью предупреждения развития делирия у пациентов с ИМ не проводились.

Приведённые аспекты послужили предпосылками для проведения данного исследования с целью изучения как ИМ-специфичных, так и ИМ-неспецифичных предикторов развития делирия и оценки возможности применения маннитола для профилактики делирия у пациентов с инфарктом миокарда.

Гипотеза исследования

Адьювантное назначение маннитола у пациентов с острым инфарктом миокарда позволяет уменьшить частоту развития делирия у этих больных.

Цель исследования

Изучить нейропротективные эффекты адьювантного назначения маннитола у больных ИМ с высоким риском развития делирия.

Задачи исследования

1. Изучить портрет пациента с делирием на фоне ИМ, выявить клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики, ассоциированные с делирием. Оценить распространённость делирия у больных с ИМ.

2. Выявить высокочувствительные и высокоспецифичные клинические, лабораторные и инструментальные предикторы развития делирия у пациентов с инфарктом миокарда.

3. Изучить динамику маркеров повреждения головного мозга и системного воспаления у пациентов с ИМ и высоким риском развития делирия, в том числе в зависимости от профилактического назначения маннитола.

4. Изучить влияние адьювантного назначения маннитола на частоту развития делирия у больных ИМ.

Методология и методы исследования

Научно-квалификационная работа является исследованием, выдвигающим научную гипотезу и состоящим из двух этапов. Первым этапом выполнено одноцентровое ретроспективное регистровое исследование. Вторым этапом выполнено одноцентровое проспективное пилотное интервенционное рандомизированное активно контролируемое исследование.

Методологической основой диссертационной работы стали отечественные и зарубежные исследования в области изучения диагностики, патофизиологии и профилактики делирия. В соответствии с целью и задачами, поставленными в данной работе, был разработан дизайн исследования, включающий ретроспективный и проспективный этапы.

Объект исследования: пациенты с инфарктом миокарда.

Делирий определяли в соответствии с экспертным консенсусом по номенклатуре делирия и острой энцефалопатии [Slooter, A.J.C. et al., 2020] по критериям, описанным в DSM-5 по методике CAM-ICU. Для исключения острой неврологической патологии проводилась консультация невролога. Наличие делирия у CAM-ICU - позитивных пациентов подтверждалось в ходе осмотра психиатра.

В ходе ретроспективного этапа исследования были оценены распространённость делирия у больных с ИМ, основные клинико-анамнестические и функциональные характеристики, а также исходы заболевания у пациентов с делирием. Была проанализирована их динамика и выявлены клинико-анамнестические, лабораторные и функциональные ассоциации развития делирия с целью их дальнейшего применения для включения пациентов в проспективный этап исследования.

В проспективный этап исследования, в соответствии с результатами ретроспективного этапа исследования, включались пациенты в возрасте 65 лет и старше, поступавшие в первые сутки течения ИМ и имевшие при поступлении уровень сывороточного СРБ >25 мг/л. При

наличии критериев включения и подписанного информированного согласия, больные рандомизировались при помощи генератора случайных чисел по группам: 1-я группа (основная), пациенты которой, в дополнение к стандартному рекомендованному лечению ИМ, получали адъювантную профилактику делирия с помощью внутривенного введения маннитола по схеме – болюс 250 мг/кг за 10 минут с последующей инфузией 66,6 мг/кг/час до достижения кумулятивной дозы 1000 мг/кг. Пациенты 2-й группы (контрольной) получали стандартное лечение ИМ в соответствии с актуальными рекомендациями. Всем пациентам проводился стандартный объём клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Для исключения острой неврологической патологии при наличии возможности и показаний выполнялась динамическая КТ или мультимодальная (МРТ + ОФЭКТ) головного мозга на 1-2 и 7-8 сутки исследования. Функциональные характеристики сердца и внутрисердечная гемодинамика оценивалась при помощи стандартного протокола трансторакальной эхокардиографии. Отбор образцов центральной венозной крови для биобанкирования и последующего определения концентраций интерлейкинов, прокальцитонина и нейронспецифической энолазы производился на 1, 3 и 7 сутки.

Научная новизна

Впервые в крупной одноцентровой когорте пациентов с инфарктом миокарда проведён комплексный анализ факторов, ассоциированных с развитием делирия, с оценкой динамики их распространённости и исходов в течение 11-летнего периода.

Впервые показано, что развитие делирия на фоне инфаркта миокарда в большей степени ассоциировано с выраженностью системной воспалительной реакции и инфекционной коморбидностью, чем с традиционными характеристиками инфаркта миокарда.

Разработана модель ранней стратификации риска развития делирия, проведена её внутренняя валидация.

Получены предварительные данные о потенциальной эффективности и приемлемом профиле безопасности адъювантного профилактического применения маннитола у пациентов с инфарктом миокарда.

Получены данные, согласующиеся с концепцией роли системного воспаления и нарушения церебрального метаболического гомеостаза в патогенезе делирия.

Продемонстрирована клиническая применимость ранней стратификации риска развития делирия в условиях отделения интенсивной терапии.

Обоснована концепция таргетной профилактики делирия в структуре интенсивной терапии пациентов с инфарктом миокарда.

Теоретическая значимость

Получены новые данные, демонстрирующие, что развитие делирия у пациентов с ИМ в большей степени ассоциировано с системным воспалительным ответом (маркер – СРБ) и острой инфекционной коморбидностью, чем с характеристиками самого ИМ (фенотип, размер, время реперфузии, насосная функция). Это смещает фокус с кардиоцентричной на общесоматическую и воспалительную модель развития делирия.

Теоретически обоснован и подтверждён ретроспективными данными феномен, при котором рост инвазивной активности (увеличение частоты ЧКВ) при ИМ ведёт к снижению распространённости делирия, но не улучшает прогноз у тех пациентов, у которых делирий всё же развивается. Это указывает на необходимость целенаправленной, а не опосредованной профилактики данного осложнения.

Работа вносит вклад в понимание взаимосвязи между острым повреждением миокарда, системным воспалением и функциональным состоянием центральной нервной системы (ЦНС), которая реализуется в виде развитие делирия.

Практическая значимость

Разработана и валидирована простая и воспроизводимая прогностическая модель для раннего выявления пациентов с ИМ и высоким риском развития делирия на основе комбинации уровня С-реактивного белка (> 25 мг/л) и наличия инфекционной коморбидности (AUC = 0,82).

Модель пригодна для использования в клинической практике кардиологических отделений и ОРИТ.

Предложена, апробирована и доказана эффективность схемы адъювантного профилактического применения маннитола (болюс 250 мг/кг + инфузия 66,6 мг/кг/час до суммарной дозы 1000 мг/кг) у пациентов группы риска развития делирия. Метод позволяет существенно снизить частоту развития делирия. Практические рекомендации, разработанные по итогам исследования, внедрены в рутинную практику отделения неотложной кардиологии и реанимации Томского НИМЦ. Оформленные патенты РФ и зарегистрированные базы данных подтверждают новизну и готовность результатов к практическому применению.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в участии в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, формировании и анализе ретроспективных данных, формировании баз данных, статистической обработке полученных результатов, написании тезисов, научных статей, оформлении патентов РФ и баз данных, выступлении с устными докладами на ведущих российских конгрессах по теме диссертационной работы, во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространённость делирия у больных с ИМ составила 4,71%. Пациенты с делирием на фоне ИМ старше 65 лет, чаще поступают с повторным острым коронарным событием, имеют коморбидный фон в виде СД 2 типа и почечную дисфункцию, а также чаще получают консервативное лечение основного заболевания. В популяции пациентов с ИМ наблюдается парадоксальная диссоциация: рост частоты ЧКВ был ассоциирован со снижением распространённости делирия, но не оказал влияние на госпитальную летальность у пациентов с развившимся делирием.

2. Развитие делирия преимущественно ассоциировано с уровнем СРБ >25 мг/л и инфекционной коморбидностью (прежде всего острых и обострившихся хронических инфекций дыхательных и мочевыводящих путей).

3. Адъювантное профилактическое назначение маннитола пациентам с ИМ и высоким риском развития делирия ассоциировано со снижением частоты развития делирия.

4. Делирий у пациентов с ИМ ассоциирован с дезадаптивным синдромом системной воспалительной реакции и признаками продолжающегося повреждения головного мозга.

Внедрение в практику

Практические рекомендации, разработанные в ходе выполнения диссертационной работы, внедрены в рутинную практику группы реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии – филиала Томского Национального Исследовательского Медицинского Центра и в образовательный процесс на кафедре кардиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. По результатам проделанной работы получен один патент и три свидетельства о государственной регистрации базы данных, а также внедрена одна новая медицинская технология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения, широким спектром клинико-лабораторных и инструментальных исследований, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации полностью основаны на полученных в исследовании фактических данных. В ходе анализа данных применялись современные методы статистической обработки данных (StatTech v. 4.8.3). Материалы диссертации доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции «Механическая поддержка кровообращения при чрескожных коронарных вмешательствах высокого риска», г. Томск, 9-10 ноября 2023 г., XVI Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии - 2023» г. Москва, 15-16 ноября 2023 г., Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2025), г. Москва, 4-6 октября 2025 г.

Публикации

Основное содержание работы и её результатов полностью отражено в 8 научных работах, из них - 2 статьи, рекомендованные ВАК Минобрнауки России для публикации основных

результатов диссертационных работ на соискание учёной степени (из них - 2 статьи в журналах, индексируемых в Scopus; одна статья в журнале, индексируемом в Web of Science), опубликовано 2 тезиса по материалам конференций. Протокол исследования и его результаты под названием «MAD» (NCT06759259) опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov. Получен один патент РФ на изобретение и 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных, а также по результатам исследования внедрена одна новая медицинская технология.

Объём и структура диссертации

Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и содержит 44 таблицы. Список литературы включает 170 источников литературы (7 отечественных и 163 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы. Первая глава содержит анализ отечественной и зарубежной литературы. Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Третья глава содержит описание результаты исследования. Четвёртая глава посвящена обсуждению полученных результатов.

Материалы и методы исследования

В ходе одноцентрового ретроспективного регистрового исследования была проанализирована медицинская документация о 13187 госпитализациях в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), произошедших в период с 01.01.2012 по 31.12.2022. В последующий анализ, после исключения пациентов с хроническим коронарным синдромом и нестабильной стенокардией включены данные о 10819 госпитализациях по поводу ИМ. Включённые в анализ пациенты разделены на две группы: пациентов с ИМ, не осложнённым делирием (n=10390), и пациентов с ИМ, осложнившимся делирием (n=510). Сравнение групп проводилось по основным клинико-анамнестическим, лабораторным и функциональным параметрам (всего – 132 параметра).

В одноцентровое проспективное пилотное интервенционное рандомизированное активно контролируемое исследование было включено 40 пациентов, проходивших обследование и лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период 2024-2025 гг. Пациенты были рандомизированны на 2 группы: 20 пациентов 1 группы (основной) получали адьювантную профилактическое назначение маннитола, пациенты 2 группы (контрольной) получали стандартное лечение ИМ (рисунок 1).

Письменное информированное согласие получено от всех пациентов до их включения в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола №231 от 21.09.2022) и зарегистрирован на ClinicalTrials.gov (NCT06759259).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Подписанное информированное согласие.
2. ИМ давностью не более 24 часов.
3. Возраст ≥ 65 лет.
4. Уровень сывороточного СРБ > 25 мг/л.

Критерии невключения в исследование:

1. Документированная информация о наличии патологического процесса в головном мозге.
2. Невозможность проведения теста CAM-ICU при поступлении.
3. Аллергическая реакция на маннитол в анамнезе.
4. Алкогольная и/или наркотическая зависимость.
5. Наличие анамнеза нейропсихиатрического расстройства.
6. Приём психоактивных препаратов.

Критерии исключения из исследования:

1. Острое нарушение мозгового кровообращения.

Конечные точки:

Первичной конечной точкой была частота развития делирия.

Вторичными конечными точками были длительность лечения в отделении интенсивной терапии, длительность госпитализации и госпитальная летальность.

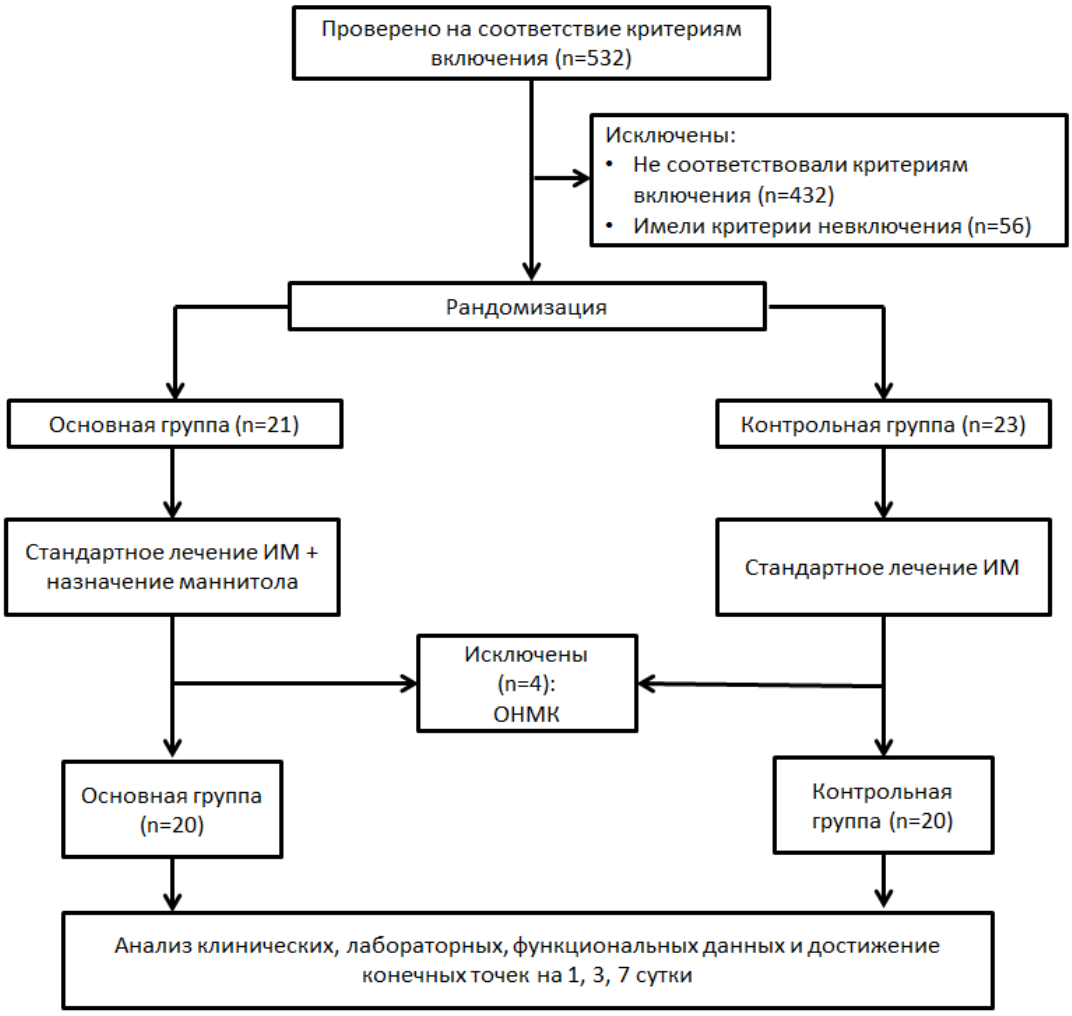


Рисунок 1 – Схема исследования

Основные методы исследования

Всем пациентам проспективного этапа исследования выполнялся стандартный набор клинико-лабораторных, инструментальных исследований и лечебных мероприятий. Пациенты основной группы дополнительно обследовались на предмет наличия нежелательных явлений, связанных с назначением маннитола. Точками безопасности были прогрессирование застойной сердечной недостаточности, анурия, электролитные расстройства, гиповолемия. Диагностика делирия осуществлялась на основании положительного результата теста CAM-ICU (рисунок 2). При положительном результате теста CAM-ICU, пациент осматривался неврологом для исключения острой неврологической патологии. В случае её отсутствия, проводился осмотр психиатра, имевший подтверждающее значение для диагностики делирия.

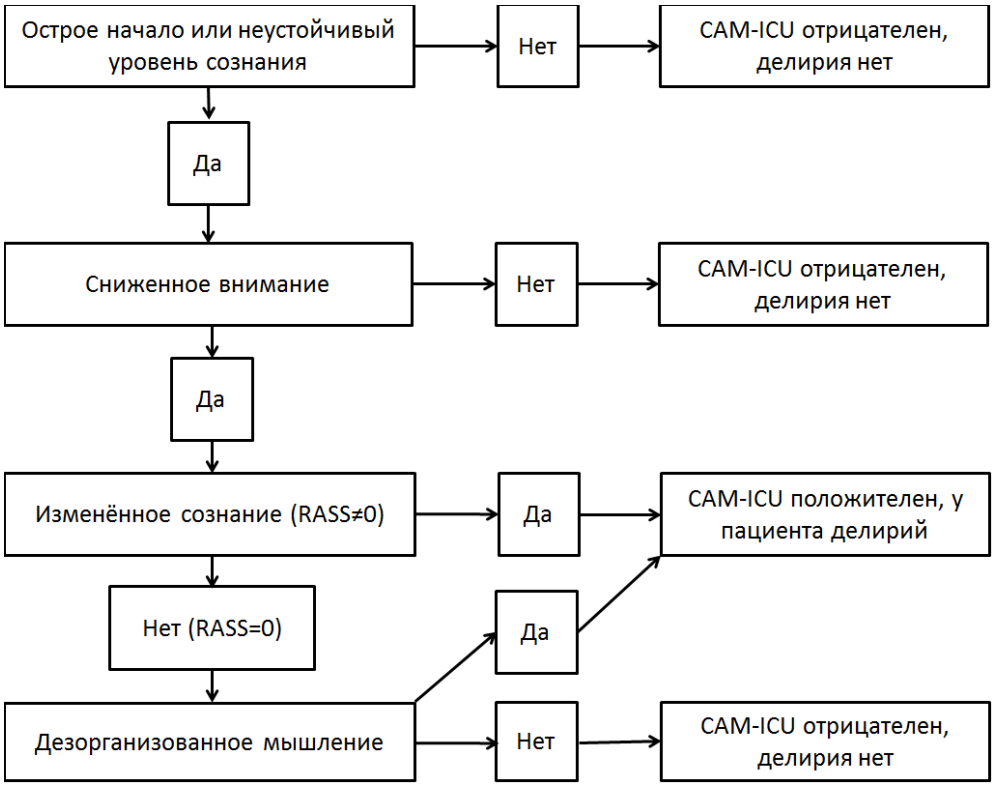


Рисунок 2 – Схема проведения теста CAM-ICU

Всем пациентам на 1, 3 и 7 сутки выполнялась трансторакальная эхокардиография в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии на ультразвуковой системе Affinity 70 (Philips, США) с секторным датчиком S5-1 (1 – 5 MHz) с синхронизированной ЭКГ и АД. Гематологические исследования выполнялись на автоматическом гематологическом анализаторе XN 1000 (Sysmex Corporation, Япония). Результат твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали фотометрически на автоматическом иммуноферментном анализаторе Infinite 50 (Tecan, Австрия) с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.3 ("Статтех", Россия). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). При ненормальном распределении, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, при нормальном распределении выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента или с помощью t-критерия Уэлча при отсутствии равенства дисперсий. Сравнение двух групп по количественному показателю при ненормальном распределении выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при значениях минимального ожидаемого явления менее 10 выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Количественная мера эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось как отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей с ненормальным распределением использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой

Холма. Построение прогностической модели выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков применялся метод анализа ROC-кривых. Cut-off-значение определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространённость, основные клинико-анамнестические, лабораторные, функциональные ассоциации и исходы у пациентов с делирием на фоне инфаркта миокарда

Из 13178 пациентов с ОКС, наблюдавшихся в КО №1 в период с 01.01.2012 по 31.12.2022, после исключения пациентов с нестабильной стенокардией и хроническим коронарным синдромом, в анализ включено 10819 пациентов с ИМ. Делирий диагностирован у 510 пациентов. Таким образом, частота развития делирия при ИМ составила 4,71%. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов с ИМ, осложнившимся развитием делирия и пациентам с ИМ без делирия

Показатель	ИМ без делирия (n=10309)	ИМ + делирий (n=510)	p
Мужчины, n (%)	7905 (62,8)	265 (52)	0,0001
Возраст, лет	64,97±12,46	75,5±10,27	0,0001
Экстренное поступление, n (%)	9991 (96,9)	510 (100)	0,984
Гипертоническая болезнь, n (%)	9949 (96,5)	510 (100)	0,981
Курение, n (%)	4186 (40,6)	125 (24,5)	0,0001
Ожирение, n (%)	3495 (33,9)	138 (27)	0,0014
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2464 (23,9)	145 (28,4)	0,0195
Дислипидемия, n (%)	7630 (74)	352 (69)	0,0125
Повторный ИМ, n (%)	2856 (27,7)	189 (37)	0,0001
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	2729 (37,5)	270 (65,9)	0,001
GRACE v 1.0, %	2 (1; 6)	8 (4;16)	0,0001
ИМспST, n (%)	7372 (71,5)	336 (71,1)	0,872
Время «боль-дверь» 0 – 2 часов, n (%)	1194 (16,2)	58 (16)	0,911
Время «боль-дверь» 0 – 24 часов, n (%)	6009 (81,5)	294 (80,9)	0,879
Время «боль-дверь» > 24 часов, n (%)	1364 (18,5)	69 (19,1)	0,822
Экстренная ангиопластика, n (%)	1364 (20,1)	80 (21,9)	0,368
Фармако-инвазивная стратегия, n (%)	1363(18,5)	45 (12,5)	0,003
Консервативная стратегия, n (%)	347 (4,7)	74 (20,5)	0,0001
ЧКВ, n (%)	7609 (73,8)	248 (48,6)	0,0001
Спонтанная реперфузия ИСКА, n (%)	789 (10,7)	35(9,6)	0,521
АКШ, n (%)	227 (2,2)	13 (2,5)	0,721
Тромболизис, n (%)	1772 (24,5)	61 (16,8)	0,0008
Эффективный тромболизис, n (%)	1180 (75,5)	44 (73,2)	0,912
ДААТ, n (%)	9816 (95,2)	470 (92,2)	0,841
Госпитальная летальность, n (%)	973 (9,06)	68 (7,14)	0,0009
Госпитальная летальность без учёта досуточной летальности, n (%)	568 (5,53)	68 (7,14)	0,00001

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДААТ – двойная антиагрегантная терапия, ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Пациенты с ИМ и делирием были значимо старше – 75,5±10,27 против 64,97±12,46 лет (p = 0,0001). В группе пациентов с ИМ и делирием количество мужчин статистически не отличалось от количества женщин (p = 0,211). Частоты встречаемости курения и ожирения были значимо ниже у пациентов с ИМ и делирием – 24,5% против 40,6% (p = 0,0001) и 27% против 33,9% (p = 0,0014) соответственно. У пациентов с ИМ без делирия чаще диагностировали дислипидемию – 69% против 74% (p = 0,0125), сахарный диабет 2 типа – 28,4% против 23,9% (p = 0,0195). У пациентов с делирием чаще в анамнезе был постинфарктный кардиосклероз: 37% против 27,7% (p = 0,0001), сниженная рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 – 65,9% против 37,5% (p = 0,001), и более высокий риск летального исхода по GRACE: 8 (4;16) против 2 (1; 6) по сравнению с пациентами без делирия.

Пациенты с делирием реже получали тромболитическую терапию – 16,8% против 24,5% (p = 0,0008), фармакоинвазивное лечение – 12,5% против 18,5% (p = 0,003) и ЧКВ – 48,6% против 73,8% (p = 0,0001). Соответственно, пациенты с делирием значимо чаще получали лечение в рамках консервативной стратегии – 20,5% против 4,7% (p = 0,0001).

Госпитальная летальность у пациентов с ИМ без делирия была значимо выше, чем у пациентов с ИМ и делирием – 9,06% против 7,14% (p = 0,0009). После исключения из анализа летальности всех пациентов, погибших в первые сутки госпитализации от кардиогенного шока, летальность от ИМ с делирием стала значимо выше, чем при ИМ без делирия – 5,53% против 7,14% (p = 0,00001).

Таким образом, пациенты с делирием, развившимся на фоне ИМ, относятся к более старшей возрастной группе, чаще поступают с повторным острым коронарным событием, чаще имеют коморбидный фон в виде СД 2 типа, имеют более тяжёлую почечную дисфункцию и чаще получают консервативное лечение основного заболевания.

Частота диагностики делирия значимо возрастала с 3,69% в 2012 году до 7,22% в 2016 году, в дальнейшем наблюдалось снижение частоты диагностики делирия до 2,76% в 2022 году (p = 0,00001) (рисунок 3).

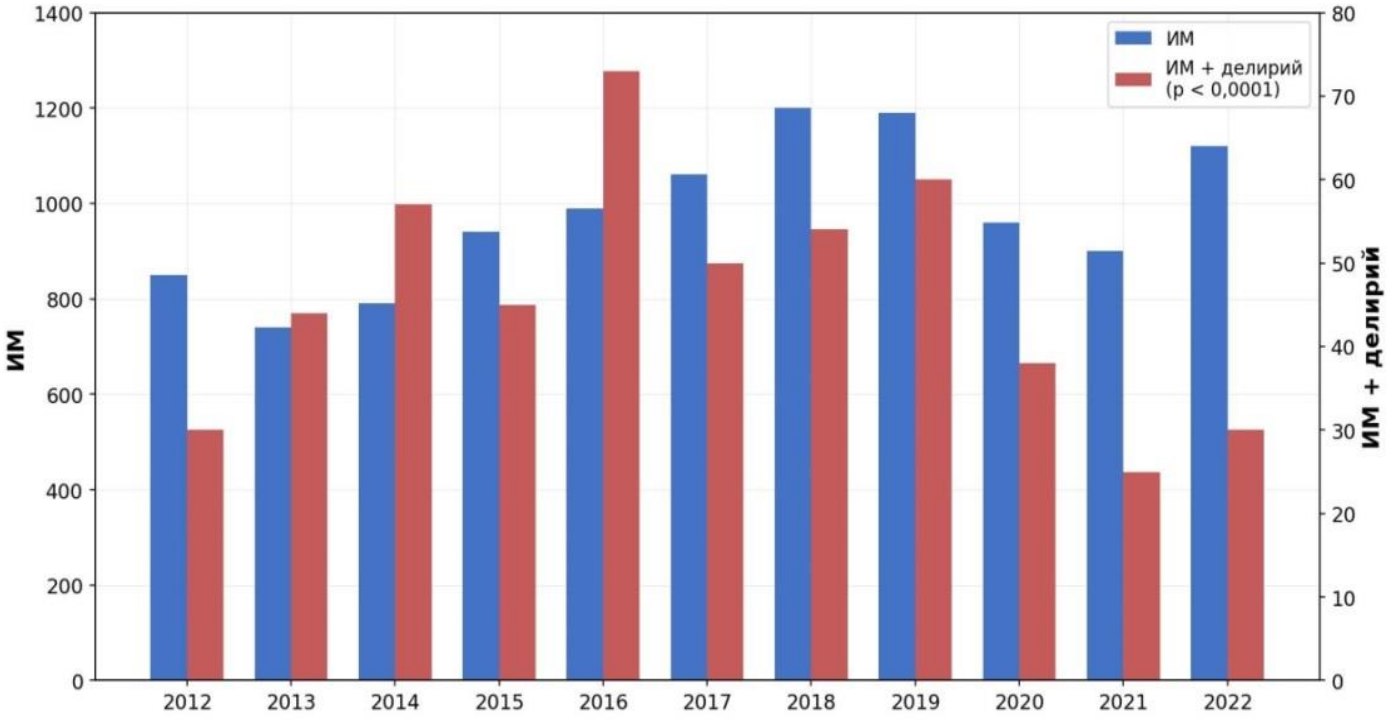


Рисунок 3 – Динамика частоты диагностики делирия

Процесс лечения ИМ значительно изменился (рисунок 4). На фоне практически полного отказа от консервативной тактики лечения ИМ – снижение с 13,4% в 2012 г до 0,9% в 2022 г (p = 0,029), и практически полного отказа от госпитального тромболизиса – с 27,7% в 2012 г. до 5,8% в 2022 г (p < 0,0001), наблюдался значительный рост частоты проведения ЧКВ. Доля пациентов,

получивших в качестве лечения ЧКВ ИСКА выросла с 55,5% в 2012 г. до 88,6% в 2022 г. (p = 0,036).

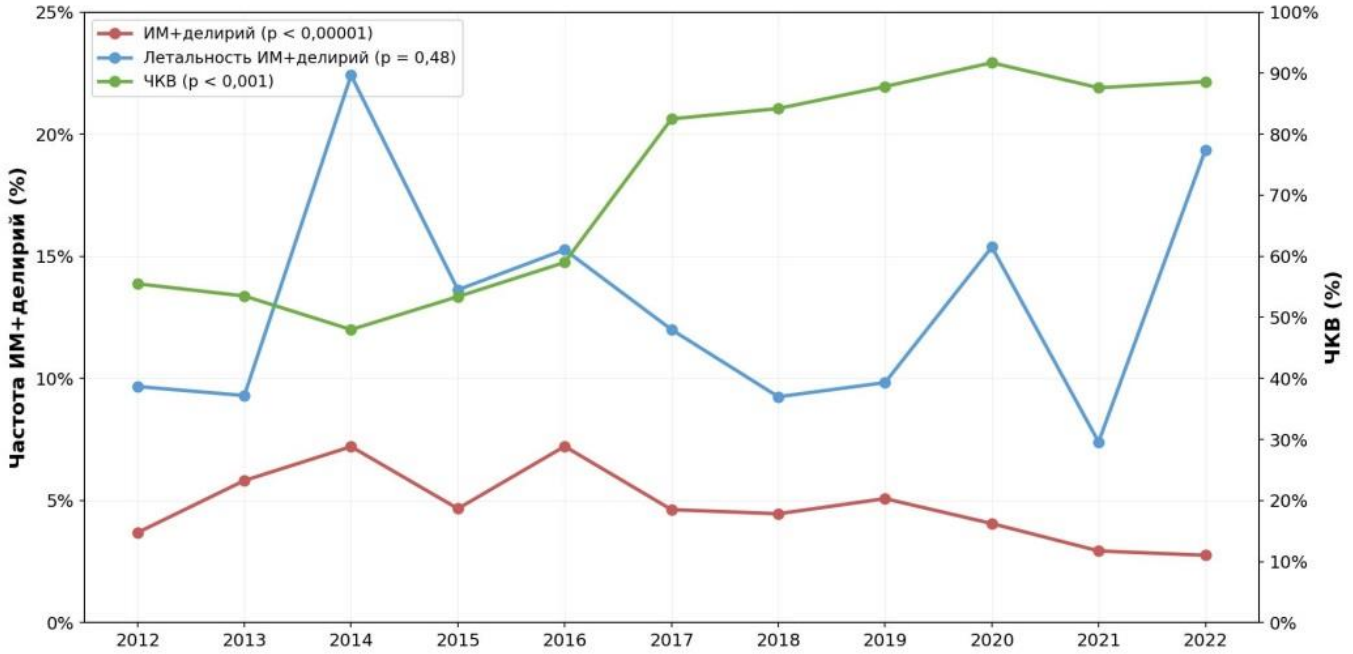


Рисунок 4 – Сравнительная динамика частоты проведения ЧКВ ИСКА, распространённости делирия и летальности у пациентов с ИМ, осложнившимся делирием

Таким образом, значительный рост частоты проведения ЧКВ при ИМ сопровождался статистически значимым снижением частоты диагностики делирия, однако не был ассоциирован со снижением летальности у пациентов с ИМ и делирием.

Для устранения искажающего влияния гетерогенности и изменчивости популяции, а также конфаундинг-эффекта на процесс составления «портрета» пациента с делирием на фоне ИМ, нами проведён дополнительный анализ субпопуляции, включавшей 2042 пациента с ИМ, поступавших в КО №1 с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг.

В дальнейший анализ были включены пациенты, соответствовавшие характеристикам пациентов с делирием – возраст 75±10 лет, время «боль-дверь» <24 часов, СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (таблица 3). После исключения пациентов, умерших в первые часы госпитализации, в окончательный анализ вошло 176 пациентов: 38 пациентов с ИМ и делирием (основная группа) и 138 пациентов с ИМ без делирия (контрольная группа), у которых было проанализировано 133 основных клинических, функциональных и лабораторных параметров (таблица 2).

На основании выявленных различий между пациентами основной и контрольных групп было проанализировано ряд моделей многофакторной логистической регрессии для выявления набора предикторов развития делирия. Отбор предикторов проводился методом обратного исключения. Модель, описывавшая наибольший объём вариативности выборки (R_N^2 = 18,2%) включала 2 фактора: наличие инфекционной коморбидности и уровень СРБ (таблица 3).

Прогностическая точность модели была оценена на тестовом наборе данных. ROC-анализ продемонстрировал высокую точность созданной модели в прогнозировании делирия: точность – 0,81; чувствительность – 80%; специфичность – 71%; AUC – 0,82 (рисунок 5).

Таблица 2 – Клинические, функциональные и лабораторные различия пациентов с ИМ без делирия и с ИМ, осложнённым делирием

Параметр	**В обеих группах (n = 176)**	**ИМ + делирий (n = 38)**	**ИМ без делирия (n = 138)**	**p**
ПИКС	33,52%	47,36%	29,71%	0,041
Койко-дни	9 (7;11)	7 (5;10)	9 (7; 11)	0,001
Клопидогрел	61,36%	73,68%	57,97%	0,0007
Тикагрелор	34,09%	21,05%	37,68%	0,033
Прасугрел	3,40%	5,26%	2,89%	0,0085
ИАПФ/АРА	94,88%	86,84%	97,10%	0,011
Диуретик	53,97%	68,42%	50,00%	0,043
ЧСС	72 (62; 85)	76 (68; 93)	68 (60; 82)	0,017
ЛПО, мл	67,18 (53,27; 82,36)	79,71 (66,31; 96,28)	64,47 (53,05; 79,24)	0,014
ЛПИ, мл/м^2	36,58 (28,92; 44,03)	45,26 (36,46; 55,68)	33,83 (28,03; 41,36)	< 0,001
ППИ, мл/м^2	30,23 (24,86; 37,09)	34,90 (28,45; 45,06)	29,51 (23,17; 35,92)	0,008
E, см/с	69 (53; 90)	83 (61; 95)	65 (52; 88)	0,017
E/A	0,80 (0,64; 1,21)	1,18 (0,75; 1,62)	0,77 (0,64; 1,15)	0,007
СВ, л/мин	3,38 (2,53; 4,02)	3,76 (2,85; 4,75)	3,33 (2,47; 3,84)	0,021
СИ, л/мин/м^2	1,79 (1,39; 2,14)	2,01 (1,51; 2,51)	1,76 (1,34; 2,09)	0,009
LMR	2,52 (1,70; 3,47)	2,02 (1,28; 3,30)	2,64 (1,83; 3,50)	0,038
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,7 (3,8; 11)	9,2 (5,5; 15,2)	4,6 (3,5; 8,3)	0,002
СРБ, мг/л	16,22 (7,36; 39,8)	39,8 (10,52; 104,9)	12,6 (7,16; 31,69)	0,001
Инфекционная коморбидность, n (%)	122 (69,3)	35 (92,1)	88 (63,7)	0,0003
Инфекционная коморбидность в стадии клинического обострения, n (%)	62 (38,7)	27 (58,7)	35 (30,4)	0,0009
Примечание: LMR - соотношение количества лимфоцитов к количеству моноцитов, АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина II, ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛПИ – индексированный объем левого предсердия, ЛПО - объем левого предсердия, ППИ - индексированный объем правого предсердия, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, СРБ - С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений.				

Таблица 3 – Предикторы делирия у пациентов с инфарктом миокарда – результаты многофакторного регрессионного анализа

Предиктор	ЛШ	ОШ	95% ДИ	p
С-реактивный белок, мг/л	0,02	1,02	1,01 – 1,026	0,0002
Наличие инфекционной коморбидности	1,71	5,50	1,975 – 20,126	0,003

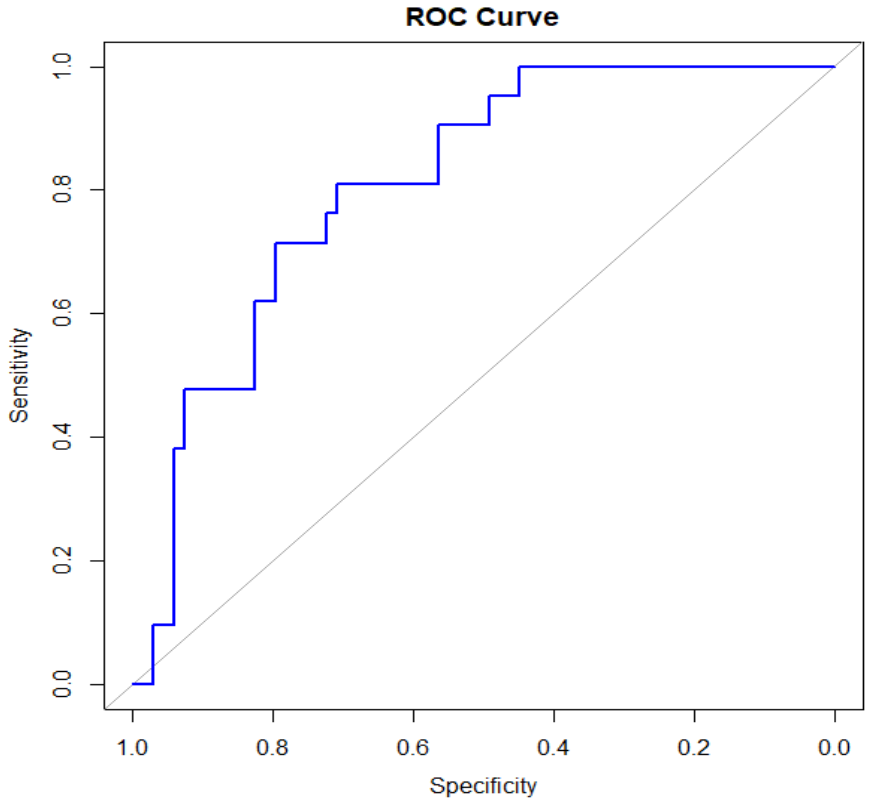


Рисунок 5 – ROC-анализ прогностической модели развития делирия у пациентов с ИМ

Для определения порогового значения СРБ была построена однофакторная логистическая регрессионная модель уровня СРБ по бинарной зависимой переменной «Делирий»: да – 1, нет – 0. В полученной модели пороговое значение СРБ = 24,6580 г/л, ОШ = 3,1726, 95% ДИ = 1,4782 – 6,8095, z = 2,963, p = 0,003.

Адъювантное назначение маннитола для профилактики развития делирия пациентам с инфарктом миокарда

Основные факторы риска и характеристики ИМ у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 4. Пациенты, контрольной группы реже болели СД 2 типа (p = 0,01) и реже требовали респираторной поддержки на момент поступления в стационар (p = 0,044). При этом значимых отличий в среднегрупповых значениях индекса оксигенации (SpO_2/FiO_2) не было (p = 0,177). По остальным факторам риска и характеристикам ИМ статистически значимой разницы между группами не было.

Пациенты основной группы имели несколько более выраженные нарушения трансмитрального кровотока, проявлявшееся в более высоком среднем групповом значении E/A (p=0,021) на фоне отсутствия различий в средних групповых значениях скоростей пиков E (p=0,168) и A (p=0,487) Темп диуреза в первые сутки не имел статистически значимых различий.

Статистически значимой разницы в остальных функциональных и лабораторных показателях, а также в характеристиках лечения основного заболевания и интенсивной терапии не было.

Исходы лечения представлены в таблице 5. В группе маннитола делирий развился в 10% случаев против 45% в группе контроля (ОШ 7,3636; 95% ДИ: 1,3372 – 40,5492; z = 2,294; p = 0,0218). При этом адъювантное назначение маннитола пациентам основной группы не привело к сокращению пребывания пациента в ОРИТ и длительности госпитализации. Частота повторного поступления в ОРИТ не имела значимых различий между группами.

Длительность и фенотипическая характеристика делирия, как и характеристика седативной терапии, назначавшейся при развитии делирия, не отличались в основной и контрольной группах. Стадия и функциональный класс ХСН при выписке не имели значимых различий. У 90%

пациентов основной группы и у 70% пациентов контрольной группы (p=0,235) в процессе госпитализации диагностирована инфекционная коморбидная патология, находящаяся в стадии клинического обострения у 77,8% пациентов основной группы и у 85,7% пациентов контрольной группы (p = 0,627). Нежелательных явлений, связанных с назначением маннитола у пациентов основной группы не отмечено.

Таблица 4 – Факторы риска и характеристики ИМ

Показатель	**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
Мужчины, n (%)	8 (40,0%)	11 (55,0%)	0,527
Возраст, лет	75,50 [70,00; 79,00]	71,00 [68,75; 85,00]	0,533
Рост, м	1,66±0,08	1,66±0,08	0,780
Вес, кг	80,45±13,29	82,15±12,86	0,683
ИМТ	29,88 [27,75; 31,20]	28,22 [26,59; 32,07]	0,882
ППТ, $м^2$	1,89 [1,75; 2,01]	1,93 [1,87; 2,01]	0,507
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	1,000
Курение, n (%)	4 (20%)	4 (20%)	1,000
Ожирение, n (%)	10 (50%)	9 (45%)	1,000
СД 2 типа, n (%)	15 (75%)	6 (30%)	0,010
Дислипидемия, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	1,000
ПИКС, n (%)	13 (65%)	11 (55%)	0,748
СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$	64,22±19,59	63,70±26,28	0,943
СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$, n (%)	9 (45%)	8 (40%)	1,000
Время «боль-дверь», мин	246,50 [183,00; 445,50]	270,00 [137,50; 802,00]	0,715
ИМспST, n (%)	8 (40%)	8 (40%)	1,000
Передний ИМ, n (%)	11 (55%)	11 (55%)	0,342
Нижний ИМ,n (%)	4 (20%)	4 (20%)	
Передне-нижний ИМ, n (%)	4 (20%)	1 (5%)	
ИМ неуточнённой локализации, n (%)	1 (5%)	4 (20%)	
Killip I, n (%)	10 (10%)	14 (70%)	0.191
Killip II, n (%)	1 (5%)	3 (15%)	
Killip III, n (%)	5 (25%)	2 (10%)	
Killip IV, n (%)	4 (20%)	1 (5%)	
GRACE	167,50 [148,00; 196,00]	172,50 [138,50; 190,00]	0,935
CRUSADE	9,90 [7,82; 9,90]	9,90 [6,12; 11,90]	0,320
SpO_2, %	95 [92; 96]	95 [92; 96]	0,721
FiO_2	0,30 [0,21; 0,33]	0,21 [0,21; 0,23]	0,044
SpO_2/FiO_2	318,33 [278,79; 453,57]	452,38 [322,86; 457,14]	0,117
E, см/сек	77,50 [69,50; 89,10]	87,00 [73,00; 123,50]	0,168
A, см/сек	89,29±33,37	80,53±37,00	0,487
E/A	0,75 [0,68; 1,20]	1,30 [0,96; 1,86]	0,021
Примечание: FiO_2 - Fraction of Inspired Oxygen (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси), SpO_2 - сатурация кислорода, ИМТ - индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ППТ - площадь поверхности тела, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.			

С учётом наличия неоднородности исследуемых групп по такому значимому фактору сердечно сосудистого риска как СД 2 типа, мы провели анализ различий основных клинико-лабораторных и функциональных параметров пациентов в зависимости от факта развития делирия. Результаты анализа представлены в таблице 6.

Таблица 5 – Конечные точки и исходы лечения

Показатель	Контрольная группа, n = 20	Основная группа, n = 20	p
к.д. ОРИТ, сут	3,00 [2,00; 8,50]	4,00 [2,00; 7,25]	0,701
к.д. госп, сут	10,00 [8,00; 15,00]	9,00 [8,00; 15,00]	0,870
Умерло, n (%)	1 (5%)	3 (15%)	0,605
Делирий, n (%)	9 (45%)	2 (10%)	0,031
Длительность делирия, час	132,00 [30,00; 165,00]	65,50 [41,75; 89,25]	0,480
Гипердинамический фенотип, n (%)	5 (55,6%)	1 (50%)	0,632
Гиподинамический фенотип, n (%)	2 (22,2%)	1 (50%)	
Смешанный фенотип, n (%)	2 (22,2%)	0 (0%)	
Пропофол, n (%)	8 (88,9%)	2 (100%)	1,000
Галоперидол, n (%)	1 (11,1%)	1 (50%)	0,345
Повторное поступление в ОРИТ, n (%)	1 (5%)	1 (5%)	1,000
ХСН 2a	16 (80%)	12 (60%)	0,301
ХСН 2b	4 (20%)	8 (40%)	
NYHA I, n (%)	3 (15%)	1 (5%)	0,634
NYHA II, n (%)	6 (30%)	7 (35%)	
NYHA III, n (%)	10 (50%)	9 (45%)	
Инфекционная коморбидность, n (%)	14 (70%)	18 (90%)	0,235
Инфекционная коморбидность в стадии обострения, n (%)	12 (85,7%)	14 (77,8%)	0,627

Таблица 6 – Основные клинико-анамнестические, лабораторные и функциональные параметры в зависимости от факта развития делирия

Показатель	Делирий не развился (n = 29)	Делирий развился (n = 11)	p
ЧСС, уд в минуту	81,83 (18,82)	94,73 (13,02)	0,044
E/A	1,24 [0,82; 1,75]	0,73 [0,67; 0,92]	0,046
Базофилы, %	0,40 [0,20; 0,50]	0,20 [0,20; 0,25]	0,041
Гематокрит, %	39,00 [33,70; 41,40]	33,50 [28,90; 36,20]	0,019
Гемоглобин, г/л	126,10 (22,15)	109,64 (18,42)	0,035
Лейкоциты, n*10^9/л	10,17 (3,10)	13,57 (4,62)	0,010
Лимфоциты, %	20,15 (9,91)	12,23 (7,16)	0,021
Нейтрофилы, n*10^9/л	6,45 [5,28; 9,05]	9,68 [9,23; 11,84]	0,005
Нейтрофилы, %	69,69 (12,65)	79,88 (8,28)	0,018
SII	832,93 [589,53; 1269,35]	1791,72 [1229,09; 2695,99]	0,006
NLR	3,30 [2,57; 5,23]	8,99 [4,21; 11,07]	0,014
SIRI	2,77 [1,89; 3,75]	6,03 [3,80; 8,72]	0,041
AISI	715,84 [488,45; 1278,58]	1494,22 [765,78; 2131,09]	0,022
Маннитол, n (%)	18 (62,1)	2 (18,2)	0,031
Стентирование КА, n (%)	19 (65,5)	3 (27,3)	0,040
АМКР, n (%)	19 (65,5)	3 (27,3)	0,040
Кислородотерапия, n (%)	13 (44,8)	10 (90,9)	0,012
Примечание: AISI - агрегатный индекс системного воспаления, NLR - соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, SII - индекс системного иммунного воспаления, SIRI - Индекс реакции на системное воспаление, АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов.			

С целью оценки влияния клинико-лабораторных и функциональных параметров на развитие делирия был проанализирован ряд построенных методом бинарной логистической регрессии прогностических моделей. Модель, обладавшая лучшими метриками качества,

определяла вероятность развития делирия в зависимости от профилактического назначения маннитола, абсолютного значения уровня нейтрофилов и уровня гемоглобина. Число наблюдений составило 40. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 3{,}074 - 2{,}301X_{\text{Маннитол}} + 0{,}354X_{\text{Нейтрофилы, n*10^9/л}} - 0{,}054X_{\text{Гемоглобин, г/л}}$$

где P – оценка вероятности развития делирия, z – значение логистической функции, $X_{\text{Маннитол}}$ – профилактическое назначение маннитола (0 – маннитол не назначен, 1 – маннитол назначен), $X_{\text{Нейтрофилы, n*10^9/л}}$ – нейтрофилы, n*10^9/л, $X_{\text{Гемоглобин, г/л}}$ – гемоглобин, г/л.

Полученная регрессионная модель (таблица 7) с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p <0,001). Коэффициент R^2 Найджелкерка составил 56,1%. При профилактическом назначении маннитола шансы развития делирия уменьшались в 9,986 раза. При увеличении нейтрофилов, n*10^9/л на 1 шансы развития делирия увеличивались в 1,425 раза. При увеличении гемоглобина, г/л на 1 шансы развития делирия уменьшались в 1,055 раза.

Оценка вероятности развития делирия является статистически значимой: AUC = 0,900; 95% ДИ: 0,771 – 1,000, p <0,001.

Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,414. Развитие делирия прогнозировалось при значении оценок вероятности P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,8% и 93,1%, соответственно.

Таблица 7 – Характеристики связи предикторов модели с шансами развития делирия

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Назначение маннитола	0,136; 0,025 – 0,748	0,022	0,100; 0,012 – 0,829	0,033
Нейтрофилы # 10^9/л	1,307; 1,049 – 1,627	0,017	1,425; 1,075 – 1,889	0,014
Гемоглобин г/л	0,964; 0,931 – 1,000	0,051	0,947; 0,901 – 0,997	0,036

Таким образом, наиболее значимое влияние на развитие делирия оказывали факт профилактического адъювантного назначения маннитола, исходный уровень нейтрофилов и гемоглобина. При этом, в рамках логистической регрессионной модели, наиболее выраженным влиянием на развитие делирия было назначение маннитола, снижавшее вероятность развития делирия в 9,986 раз. СД 2 типа в качестве конфаундера, статистически значимо чаще встречавшийся у пациентов основной группы, не вошёл в построенную нами логистическую модель и, судя по всему, не оказывал значимого влияния на развитие делирия.

Особенности системной воспалительной реакции у пациентов с делирием на фон инфаркта миокарда

Статистически значимых различий среднегрупповых значений гематологических индексах системного воспаления при поступлении между основной и контрольной группами не выявлено (таблица 8).

У пациентов с развившимся в последствии делирием значения NLR, SII, SIRI и AISI при поступлении были статистически значимо выше (таблица 9).

Таблица 8 – Гематологические индексы системного воспаления при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
SII	1097,15	667,14 – 1542,70	890,00 [667,14; 1347,24]	1152,17 [765,96; 2471,67]	0,417
NLR	3,84	2,71 – 9,08	3,80 [2,94; 7,69]	4,38 [2,52; 9,61]	0,914
LMR	2,10	1,62 – 3,28	2,25 [1,83; 3,28]	2,10 [1,53; 3,18]	0,665
PLR	135,12	93,44 – 209,74	116,88 [93,37; 190,66]	174,50 [93,85; 260,83]	0,317
SIRI	2,57	1,88 – 5,74	3,11 [1,95; 4,08]	3,77 [1,60; 6,46]	0,534
AISI	779,38	539,36 – 1462,03	758,31 [539,36; 1075,04]	1029,06 [543,22; 1777,79]	0,330
Примечание: AISI - агрегатный индекс системного воспаления, LMR - соотношение количества лимфоцитов к количеству моноцитов, NLR - соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR - отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII - индекс системного иммунного воспаления, SIRI - Индекс реакции на системное воспаление.					

Таблица 9 – Гематологические индексы системного воспаления при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Делирий развился, n = 11**	**Делирий не развился, n = 29**	**p**
	M ± SD/Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
SII	1097,15	667,14 – 1542,70	1791,72 [1229,09; 2695,99]	832,93 [589,53; 1269,35]	0,006
NLR	3,84	2,71 – 9,08	8,99 [4,21; 11,07]	3,30 [2,38; 5,23]	0,012
LMR	2,10	1,62 – 3,28	2,03 [1,20; 2,29]	2,54 [1,64; 3,52]	0,282
PLR	135,12	93,44 – 209,74	209,73 [128,95; 266,94]	119,86 [91,67; 195,26]	0,093
SIRI	2,57	1,88 – 5,74	6,03 [3,80; 8,72]	2,77 [1,86; 3,75]	0,035
AISI	779,38	539,36 – 1462,03	1494,22 [765,78; 2131,09]	715,84 [488,45; 1278,58]	0,024
Примечание: Как в таблице 8.					

Статистически значимой динамики гематологических индексов системного воспаления не выявлено как в основной и контрольной группах, так и у пациентов с развившимся делирием и без него.

Среднегрупповые сывороточные концентрации цитокинов представлены в таблице 10. У пациентов основной и контрольной групп на момент поступления имело место превышение референсных значений сывороточной концентрации провоспалительного IL-6 (58% и 90 %, p = 0,633), противовоспалительного IL-10 (55% и 60%, p = 0,750) и PCT (85% и 80%, p = 0,678).

Таблица 10 – Среднегрупповые сывороточные концентрации цитокинов и прокальцитонина при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
TNF-α, пг/мл	2,46	2,04 – 3,08	2,32 [1,95; 2,81]	2,73 [2,22; 3,21]	0,279
TNF-α ≥ 6 пг/мл, n (%)	2 (5,0)	0,6 – 16,9	1 (5,0)	1 (5,0)	1,000
IL-1β, пг/мл	2,26	1,77 – 2,67	2,00 [1,76; 2,62]	2,37 [1,78; 2,79]	0,473
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	0 (0)	1 (5,0)	1,000
IL-6, пг/мл	40,62	15,78 – 102,38	26,07 [14,23; 89,50]	58,85 [25,24; 112,40]	0,224
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	35 (87,5)	73,2 – 95,8	17 (85,0)	18 (90,0)	1,000
IL-10, пг/мл	29,10	14,11 – 45,21	24,81 [15,73; 44,29]	30,57 [13,83; 45,21]	0,818
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	24 (60,0)	43,3 – 75,1	11 (55,0)	13 (65,0)	0,748
IL-17, пг/мл	1,17	0,66 – 1,76	1,06 [0,85; 1,69]	1,36 [0,61; 1,93]	0,655
IL-17 ≥ 5 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	1 (5,0)	0 (0)	1,000
PCT, нг/мл	0,17	0,10 – 0,58	0,18 [0,11; 0,48]	0,14 [0,10; 0,73]	0,745
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	33 (82,5)	67,2 – 92,7	17 (85,0)	16 (80,0)	1,000

В динамике между 1 и 7 сутками у пациентов контрольной группы отмечалось статистически значимое снижение IL-1β и IL-6 (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика IL-1β и IL-6 у пациентов основной и контрольной групп

Маркер	Группа	1-е сутки	7-е сутки	p
IL-1β, пг/мл	Основная группа	1,97 [1,75; 2,55]	1,88 [1,56; 2,05]	0,442
	Контрольная группа	2,48 [1,78; 2,84]	1,80 [1,45; 1,96]	0,004
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	Основная группа	0 (0,0)	0 (0,0)	–
	Контрольная группа	1 (5,0)	0 (0,0)	0,317
IL-6, пг/мл	Основная группа	32,16 [15,35; 98,01]	11,30 [7,61; 22,35]	0,074
	Контрольная группа	59,07 [26,49; 126,55]	20,18 [13,25; 53,02]	0,011
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	Основная группа	17 (85,0)	12 (60,0)	0,059
	Контрольная группа	18 (90,0)	17 (85,0)	0,564

У пациентов без делирия в динамике между 1 и 7 сутками отмечалось статистически значимое снижение среднегрупповой концентрации IL-1β и IL-6, а также снижение среднегрупповой концентрации прокальцитонина и доли пациентов с превышением референсных значений прокальцитонина. У пациентов с развившимся делирием с 7 суткам статистически значимо снижалась доля пациентов с повышением противовоспалительного IL-10 выше референсного значения (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика IL-1β, IL-6, IL-10 и прокальцитонина у пациентов с развившимся делирием и без него

Маркер	Группа	1 сутки	7 сутки	p
IL-1β, пг/мл	Делирий «+»	2,27 [1,88; 3,04]	1,97 [1,77; 2,39]	0,365
	Делирий «-»	2,00 [1,70; 2,59]	1,72 [1,44; 1,96]	0,016
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	1 (9,1)	0 (0,0)	0,317
	Делирий «-»	0 (0,0)	0 (0,0)	–
IL-6, пг/мл	Делирий «+»	70,04 [24,27; 111,36]	20,18 [12,06; 86,81]	0,123
	Делирий «-»	34,69 [15,78; 103,96]	13,90 [9,75; 24,59]	0,009
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	10 (90,9)	9 (81,8)	0,564
	Делирий «-»	25 (86,2)	20 (69,0)	0,059
IL-10, пг/мл	Делирий «+»	31,60 [19,34; 42,22]	16,15 [12,66; 23,33]	0,278
	Делирий «-»	27,22 [15,68; 45,87]	18,89 [7,45; 25,68]	0,169
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	9 (81,8)	3 (27,3)	0,014
	Делирий «-»	15 (51,7)	14 (48,3)	0,782
PCT, нг/мл	Делирий «+»	0,35 [0,16; 0,97]	0,19 [0,11; 0,80]	0,966
	Делирий «-»	0,15 [0,11; 0,86]	0,12 [0,08; 0,25]	0,049
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	Делирий «+»	9 (81,8)	9 (81,8)	1,000
	Делирий «-»	24 (82,8)	13 (44,8)	0,033

Таким образом, делирий у пациентов с ИМ развивается на фоне системной воспалительной реакции. Изменения в лейкоцитарной формуле, характеризующие эту воспалительную реакцию, заключаются в повышенном содержании нейтрофилов и сниженном содержании лимфоцитов, что находит отражения в значимо более высоких значениях NLR, SII, SIRI и AISI. Цитокиновый профиль включённых в исследование пациентов характеризуется повышенными уровнями IL-6, IL-10 и PCT, без значимых различий как у пациентов исследуемых групп, так и у пациентов с развившимся делирием и без него. Развитие делирия было ассоциировано с отсутствием значимой динамики по IL-6 и PCT, а так же значимым снижением IL-10, что говорит о дезадаптивном характере ССВР у пациентов с делирием.

Повреждение головного мозга у пациентов с делирием

С целью выявления ассоциации между системной воспалительной реакцией (СВР) и повреждением головного мозга была набрана группа сравнения, включавшая 40 пациентов.

Критериями включения в группу сравнения были: подписанное информированное согласие, возраст 65 лет и старше, ИМ с временем «боль-дверь» менее 24 часов, сывороточная концентрация С-реактивного белка менее 25 мг/л. Таким образом, сформирована выборка пациентов, отличавшаяся от исследуемой (основная группа + контрольная группа) группы только сывороточной концентрацией С-реактивного белка. Для оценки повреждения головного мозга на момент поступления проводили измерение сывороточной концентрации нейронспецифической энолазы (NSE) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

У пациентов с сывороточным уровнем СРБ ≥ 25 мг/л среднегрупповое значение NSE и доля пациентов с превышением референсного значения NSE были статистически значимо выше (таблица 13).

Шансы превышения референсного значения нейронспецифической енолазы в группе исследования были в 2,786 раза выше по сравнению с группой сравнения, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 1,125 – 6,689).

Таблица 13 – Среднегрупповые значения нейронспецифической енолазы и доли пациентов с превышением референсных значений NSE в исследуемой группе и группе сравнения при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 80**		**СРБ ≥25 мг/л, n = 40**	**СРБ <25 мг/л, n = 40**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
NSE, нг/мл	15,65	5,37 – 31,11	19,13 [11,87; 32,11]	6,74 [3,92; 31,11]	0,002
NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	38 (47,5)	36,2 – 59,0	24 (60,0)	14 (35,0)	0,025

Исходные среднегрупповые значения NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE в основной и контрольной группах не имели статистически значимых различий (таблица 14).

Таблица 14 – Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE в основной и контрольной группах при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
NSE, нг/мл	19,13	11,87 – 32,11	18,01 [13,40; 21,87]	24,23 [11,71; 41,26]	0,358
NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	24 (60)	43,3 – 56,7	12 (60,0)	14 (70,0)	0,741

Пациенты, получавшие адъювантную профилактику делирия маннитолом (основная группа) демонстрировали статистически значимое снижение среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референса (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения у пациентов основной и контрольной групп

Группа	**Параметр**	**1 сутки**	**3 сутки**	**7 сутки**	**p**
Основная	NSE, нг/мл	18,01 [13,40; 21,87]	7,27 [3,26; 11,48]	8,22 [5,70; 9,44]	< 0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки}$ = 0,002 $p_{1\text{-}7\ сутки}$ = 0,002
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	12 (60,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	< 0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки}$ = 0,002 $p_{1\text{-}7\ сутки}$ = 0,002
Контрольная	NSE, нг/мл	24,23 [11,71; 41,26]	19,79 [11,30; 39,69]	13,67 [6,63; 31,87]	0,350
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	14 (70,0)	12 (60,0)	8 (40,0)	0,078

Исходные среднегрупповые значения NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE у пациентов с развившимся делирием и без него не имели статистически значимых различий (таблица 16).

Таблица 16 – Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE у пациентов с развившимся делирием и без него при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Делирий «+», n = 11**	**Делирий «-», n = 29**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
NSE, нг/мл	19,13	11,87 – 32,11	18,70 [10,37; 27,31]	19,61 [15,44; 37,65]	0,063
NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	24 (60)	43,3 – 56,7	6 (54,5)	18 (62,0)	0,439

Пациенты, течение ИМ у которых не осложнилось развитием делирия, демонстрировали статистически значимое снижение как среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения NSE, в то время как эти параметры у пациентов с развившимся делирием не были статистически значимыми (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения у пациентов с развившимся делирием и без него

Группа	**Параметр**	**1 сутки**	**3 сутки**	**7 сутки**	**p**
Делирий «+»	NSE, нг/мл	18,70 [10,37; 27,31]	11,44 [2,47; 19,16]	5,71 [4,34; 8,87]	0,178
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	6 (54,5)	4 (36,4)	2 (18,2)	0,135
Делирий «-»	NSE, нг/мл	19,61 [15,44; 37,65]	11,33 [7,16; 20,66]	9,59 [7,71; 15,20]	0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки} = 0,011$ $p_{1\text{-}7\ сутки} = 0,004$
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	18 (62,0)	9 (31,0)	6 (20,7)	< 0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки} = 0,005$ $p_{1\text{-}7\ сутки} = 0,001$

Таким образом, исходно более высокие значения CRP в сыворотке были ассоциированы со значимо более высокими значениями NSE. Пациенты основной и контрольной групп не различались как по исходному среднегрупповому значению NSE, так и по доле пациентов с превышением референсных значений NSE. У пациентов, получавших маннитол для профилактики делирия (основная группа), снижение сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с NSE выше референсных значений было статистически значимым, в отличие от пациентов, не получавших маннитол. Пациенты, у которых течение ИМ не осложнилось развитием делирия, демонстрировали статистически значимое снижение как среднегруппового значения NSE, так и доли пациентов с превышением референсных значений NSE, в отличие от пациентов с делирием.

ВЫВОДЫ

1. Делирий развивается в 4,71% случаев инфаркта миокарда и ассоциируется с возрастом старше 65 лет, лабораторными признаками синдрома системной воспалительной реакции (С-реактивный белок > 25 мг/л), наличием острой или обострившейся инфекционной коморбидности и повышением госпитальной летальности. Ассоциации делирия с размером инфаркта миокарда не обнаружено.

2. Повышение частоты коронарной реваскуляризации при инфаркте миокарда (с 55,5% в 2012 г. до 88,6% в 2022 г.) сопровождалось снижением распространённости делирия (с 7,22% до

2,76%), однако не повлияло на госпитальную летальность у больных с делирием на фоне инфаркта миокарда.

3. Наиболее сильным опережающим лабораторным маркером развития делирия у пациента с инфарктом миокарда является повышенный уровень С-реактивного белка > 25 мг/л.

4. Синдром системной воспалительной реакции у пациентов с высоким риском развития делирия на фоне инфаркта миокарда имеет дезадаптивный характер (отсутствие значимого снижения интерлейкина-6 и прокальцитонина к 7 суткам) и ассоциирован с повреждением головного мозга (стойкое повышение нейронспецифической энолазы).

5. Адъювантное профилактическое назначение маннитола (болюс 250 мг/кг + инфузия 66,6 мг/кг/ч до суммарной дозы 1000 мг/кг) пациентам с инфарктом миокарда и высоким риском развития делирия (возраст ≥ 65 лет, С-реактивный белок > 25 мг/л) ассоциировано со статистически значимыми снижением частоты его развития (с 45% до 10%, ОШ = 7,36; p = 0,022) и снижением сывороточной концентрации нейронспецифической энолазы, не вызывая при этом значимых нежелательных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам пожилого и старческого возраста, госпитализированным по поводу инфаркта миокарда при поступлении, рекомендуется проводить скрининг на риск развития делирия с использованием прогностической модели, учитывающей уровень С-реактивного белка (>25 мг/л) и наличие острой или обострившейся инфекционной коморбидности.

2. Пациентам с инфарктом миокарда, отнесённым к группе высокого риска развития делирия, рекомендуется рассмотреть возможность адьювантного профилактического назначения маннитола по схеме: болюс 250 мг/кг внутривенно с последующей инфузией 66,6 мг/кг/час до достижения суммарной дозы 1000 мг/кг с учётом противопоказаний и в условиях надлежащего мониторинга.

3. В рутинную практику кардиологических отделений и коронарных ОРИТ рекомендуется внедрить ежедневный скрининг на делирий с использованием валидированных инструментов (например CAM-ICU), особенно у пациентов с инфекционной коморбидностью и повышением значений маркеров системного воспаления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Пантелеев, О.О. Делирий у больного инфарктом миокарда / **О.О. Пантелеев**, В.В. Рябов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 49-55. – DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-49-55

2. Panteleev, O.O. Impact of Adjuvant Mannitol Administration on the Development of Delirium in Patients with Myocardial Infarction: Results of a Single-Center Pilot Study / **O.O. Panteleev**, M.A. Kercheva, V.V. Ryabov, S.V. Demianov, E.V. Vyshlov // J. Clin. Med. – 2025. – Vol. 14. – P. 6423. DOI: 10.3390/jcm14186423

Патенты на изобретение РФ

1. Патент на изобретение № 2857446 Рос. Федерация. Способ профилактики делирия у больных острым инфарктом миокарда / **Пантелеев О.О.,** Вышлов Е.В., Рябов В.В.; патентообладатель Федеральное государственное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ). - №2857446; заявл. 14.05.2025; опубл. 03.03.2026, Бюл. № 7.

Тезисы в сборниках и материалы конференции

1. Пантелеев, О.О. Делирий у больного инфарктом миокарда / **Пантелеев О.О**., Рябов В.В. // Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции «Механическая

циркуляторная поддержка кровообращения при чрескожных коронарных вмешательствах высокого риска», г. Томск, 9-10 ноября 2023 г.

2. Пантелеев, О.О. Делирий при инфаркте миокарда: возможности профилактики и лечения / **О.О. Пантелеев** // Сборник материалов конференции XVI Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии – 2023», г. Москва, 15-16 ноября 2023 г.

Свидетельства о государственной регистрации базы данных

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2024620212 Российская Федерация. Госпитальный регистр острого коронарного синдрома, осложнённого делирием: № Номер заявки: 2023625237, дата регистрации: 30.12.2023, дата публикации: 16.01.2024 / **Пантелеев О.О**., Рябов В.В., Демьянов С.В.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2024620340 Российская Федерация. Госпитальный регистр факторов риска делирия у пациентов с инфарктом миокарда: № Номер заявки: 2023625231, дата регистрации: 30.12.2023, дата публикации: 22.01.2024 / **Пантелеев О.О.,** Рябов В.В., Демьянов С.В.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2024620492 Российская Федерация. Госпитальный регистр острого коронарного синдрома: № Номер заявки: 2023625177, дата регистрации: 30.12.2023, дата публикации: 31.01.2024 / **Пантелеев О.О**., Рябов В.В., Демьянов С.В.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина
AISI – aggregate index of systemic inflammation (агрегатный индекс системного воспаления)
ДААТ – двойная антитромбоцитарная терапия
DSM-5 – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – инфаркт миокарда
ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия
ИФА – иммуноферментный анализ
КА – коронарная артерия
КТ – компьютерная томография
ЛПИ – индексированный объем левого предсердия
ЛПО – объем левого предсердия
LMR – lymphocyte-to-monocyte ratio (отношение лимфоцитов к моноцитам)
NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам)
NSE – neuron-specific enolase (нейронспецифическая енолаза)
ОГМ – отек головного мозга
ОКС – острый коронарный синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ППИ – индексированный объем правого предсердия
ППТ – площадь поверхности тела
PLR – platelet-to-lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам)
РСТ –прокальцитонин
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СВ – сердечный выброс
СИ – сердечный индекс
СРБ – С-реактивный белок
ССВР – синдром системной воспалительной реакции
SII – systemic immune-inflammation index (системный иммуновоспалительный индекс)
SIRI – systemic inflammation response index (индекс системного воспалительного ответа)
TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

Научное издание

Пантелеев Олег Олегович

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕЛИРИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 17.11.2026 г. Формат 60×90/16

Усл. Печ. Л. 1,37. Уч-изд. Л. 1,0.

Тираж 100 экз.