

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Тюменский кардиологический научный центр

На правах рукописи

БЕССОНОВ ИВАН СЕРГЕЕВИЧ

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинский наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН

Попов Сергей Валентинович

Тюмень - 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИМпST (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	23
1.1 Эволюция подходов к лечению пациентов с острым ИМпST	23
1.2 Современные тактические подходы в лечении острого ИМпST	28
1.3 Шкалы для оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпST	31
1.4 Сравнительная характеристика прогностических шкал оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпST	38
1.5 Феномен невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») как ведущая нерешенная проблема реперфузионного лечения пациентов с острым ИМпST	41
1.6 Современные подходы к профилактике и лечению феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1 Дизайн исследования.....	53
2.2 Методы исследования	57
2.2.1 Клинические методы исследования.....	57
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	57
2.2.3 Инструментальные неинвазивные методы исследования.....	58
2.2.4 Инструментальные инвазивные методы исследования.....	59
2.2.5 Методика проведения чрескожных коронарных вмешательств.....	62
2.2.6 Методика оценки отдаленных результатов лечения.....	64
2.3 Медицинское оборудование, использованное в исследовании	65
2.4 Анализируемые показатели	65
2.5 Методы статистического анализа	66
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ (БАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ) ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ.....	72

3.1 Клинико-ангиографическая характеристика и результаты лечения пациентов в обучающей и тестовой выборках	72
3.2 Анализ предикторов летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST на госпитальном этапе.....	75
3.3 Создание бальной системы (шкалы) и оценка ее эффективности.....	77
3.4 Сравнение разработанной бальной системы (шкалы) с наиболее распространенными прогностическими шкалами оценки госпитальной летальности.....	80
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ПРЕДИКТОРОВ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	82
4.1 Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	82
4.1.1 Определение пороговых значений общего времени ишемии миокарда, ассоциирующиеся с госпитальной летальностью	82
4.1.2 Госпитальные результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при различной продолжительности общего времени ишемии миокарда	83
4.1.3 Влияние времени от поступления в стационар до реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии (время «дверь-баллон») на результаты лечения в зависимости от длительности догоспитальной задержки.....	92
4.2 Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.....	100
4.3 Факторы, ассоциирующиеся с развитием выраженной острой сердечной недостаточности (Killip III-IV) у пациентов с острым ИМпST	109
4.4 Влияние неуспешного ЧКВ на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	114
4.4.1 Анализ причин неуспешного чрескожного коронарного вмешательства	114
4.4.2 Результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при неуспешном ЧКВ	115

4.4.3 Факторы, ассоциирующиеся с неуспешным чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с острым ИМпST.....	118
ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ОТДАЛЕННОМ НАБЛЮДЕНИИ	121
5.1 Результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST через 1 год и 5 лет по данным проспективного наблюдения	121
5.2 Анализ факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST по результатам 5-летнего проспективного наблюдения	124
5.3 Результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST через 10 лет после эндоваскулярной реваскуляризации.....	130
5.4 Анализ факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST по результатам 10-летнего наблюдения.....	133
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ ГОРОДА С КРУГЛОСУТОЧНО ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ ЦЕНТРОМ ЧКВ.....	138
6.1 Госпитальные результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией в общей группе пациентов.....	138
6.2 Госпитальные результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией после псевдорандомизации (propensity score matching).....	141
ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ФЕНОМЕНА НЕВОССТАНОВЛЕННОГО КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА («NO-REFLOW») У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	144
7.1 Разработка шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при проведении	

чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	144
7.1.1 Эффективность балльной системы (шкалы) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	150
7.2 Прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии в снижении частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	155
7.2.1 Прямое стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии в сравнении со стентированием после баллонной преддилатации или мануальной тромбаспирации у пациентов с тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии в общей группе пациентов.....	155
7.2.2 Прямое стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии в сравнении со стентированием после баллонной преддилатации или мануальной тромбаспирации у пациентов с тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии после псевдорандомизации (propensity score matching).....	159
7.2.3 Сравнение результатов мануальной тромбаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и выраженным коронарным тромбозом	162
7.2.4 Оценка состояния коронарных стентов при различных стратегиях реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST через 5 лет наблюдения по данным оптической когерентной томографии	166
7.3 Превентивное использование блокаторов гликопротеина P ₂ Y ₁₂ рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена «no-reflow»	182
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	201

8.1 Обсуждение шкалы (бальной системы) оценки вероятности летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST	201
8.2 Обсуждение результатов комплексной оценки модифицируемых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	204
8.3 Обсуждение факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при отдаленном наблюдения	212
8.4 Обсуждение результатов фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	216
8.5 Обсуждение разработанных подходов к снижению частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	218
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	222
ВЫВОДЫ	226
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	228
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	230
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	232
ПРИЛОЖЕНИЯ	267
Приложение 1. Список работ по теме диссертации	267
Приложение 2. Список зарегистрированных результатов интеллектуальной деятельности	274

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения [128]. Развитие инфаркта миокарда зачастую приводит к инвалидизации и летальному исходу среди трудоспособного населения, что оказывает наиболее негативное влияние на экономику [23].

Ведущую роль в патогенезе инфаркта миокарда играет тромбоз коронарной артерии. Наиболее часто развитие коронарного тромбоза возникает вследствие разрыва или эрозии покрышки атеросклеротической бляшки, в ряде случаев провоцируется эрозией патологически измененной интимы или протрузией в просвет артерии кальцинированного узла [237]. Последующие патологические изменения миокарда в зоне кровоснабжения пораженной коронарной артерии являются причиной развития жизнеугрожающих состояний.

При лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) используется стратегия, основанная на патофизиологическом подходе. В ее основе лежит максимально быстрое восстановление кровоснабжения миокарда путем реваскуляризации инфаркт-связанной артерии коронарной артерии. Стратегия восстановления коронарного кровотока в ходе проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в настоящее время является приоритетной. Однако если от момента первичного медицинского контакта до проведения ЧКВ планируемый временной интервал превышает 120 минут, применяется фармако-инвазивная стратегия. В таком случае на догоспитальном этапе вводится тромболитический препарат, разрушающий фибриновую основу тромба, что в большинстве случаев приводит к восстановлению нормального кровотока по коронарной артерии. После проведения догоспитального тромболитизиса в диапазоне от 2 до 24 ч рутинно выполняются ЧКВ, однако при неэффективности тромболитической терапии проводятся экстренные ЧКВ [12,128].

Благодаря внедрению инвазивной стратегии реперфузии в широкую клиническую практику, удалось значительно снизить уровень летальности у пациентов с острым ИМпST [13, 144]. При этом частота летального исхода продолжает демонстрировать значительную вариабельность в различных подгруппах пациентов. На сегодняшний день остается неочевидным, существует ли потенциал к дальнейшему снижению показателя

летальности у пациентов с острым ИМпСТ и куда должен быть направлен вектор приложения усилий.

В ряде исследований проводились попытки определить факторы, позволяющие прогнозировать летальный исход у больных с острым инфарктом миокарда. Для достижения данной цели были представлены разные прогностические шкалы, некоторые из них были основаны только на клинических показателях, другие же включали сложные системы, использующие методы машинного обучения [190, 46, 148]. У большинства используемых на сегодняшний день шкал по прогнозированию риска летального исхода имеется ряд существенных недостатков. Например, некоторые из них были созданы на основе клинических исследований, в которых использовались строгие критерии включения, и данные о более тяжелых пациентах, которые не удовлетворяли этим критериям, могли быть не учтены. Кроме того, предложенные прогностические шкалы были разработаны на основе данных о лечении пациентов из Европы и США, и не учитывают специфические региональные особенности в оказании медицинской помощи пациентам с острым ИМпСТ в Российской Федерации. Большинство представленных шкал также имеют общую проблему, связанную с тем, что они не учитывают результаты выполненных ЧКВ [95,40]. В тоже время успех ЧКВ может напрямую определять прогноз лечения этих больных [204]. К наиболее распространенным на сегодняшний день шкалам оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ относятся: GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI [190, 193, 192, 59].

Следует отметить, что в некоторых случаях достижение оптимального восстановления коронарного кровотока при проведении ЧКВ достичь не удастся. Неуспех ЧКВ наиболее часто связан с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), который определяется с частотой до 50% случаев, при использовании высокочувствительных диагностических методов [183]. При развитии этого осложнения, несмотря на успешное восстановление коронарного кровотока, определяется отсутствие адекватной перфузии на уровне тканей миокарда. Развитие этого осложнения характеризуется неблагоприятным прогнозом, что выражается в развитии систолической дисфункции, формировании постинфарктной аневризмы и прогрессировании сердечной недостаточности [39]. До настоящего времени точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе феномена «no-reflow», не

имеют четкого объяснения. В его основе лежит микроваскулярная обструкция, возникающая вследствие дистальной микроэмболизации, ишемического и реперфузионного повреждения, индивидуальной предрасположенности, существовавшей ранее микроваскулярной дисфункции. Все эти факторы зачастую взаимосвязаны и характеризуются общими патогенетическими механизмами [25].

Еще одной нерешенной проблемой в лечении пациентов с острым ИМпСТ является неблагоприятный отдаленный прогноз. В немногочисленных проведенных исследованиях было определено, что частота развития кардиальных осложнений у больных с острым ИМпСТ при отдаленном наблюдении (более 5 лет) составляла от 23,8% до 52,5% [189, 240]. При этом, потенциальные предикторы, влияющие на отдаленный прогноз лечения (5 лет и более) этих больных остаются неизученными.

Степень научной разработанности темы исследования

Имеющиеся на сегодняшний день шкалы по оценке риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ в целом обладают хорошей прогностической точностью. Однако большинство из них разработаны достаточно давно и не учитывают современные тактические подходы в лечении острого ИМпСТ. Это является ограничением, поскольку без учета современных реперфузионных стратегий зачастую невозможно определить и проанализировать важные, модифицируемые предикторы летального исхода, воздействие на которые может привести к увеличению эффективности лечения.

Несмотря на то, что рекомендованные временные интервалы для применения современных реперфузионных стратегий являются хорошо изученными, в вопросах их практического применения имеются противоречия. В частности, при принятии решения о фармако-инвазивной стратегии в условия города, с круглосуточно функционирующим центром ЧКВ, временная задержка до проведения эндоваскулярной реваскуляризации является не всегда очевидной. Кроме того, в большинстве проведенных исследований не учитывается влияние выбранной реперфузионной стратегии на потенциальное сокращение продолжительности общего времени ишемии миокарда, основной вклад в которое вносит задержка, обусловленная поведением пациента на догоспитальном этапе (задержка обращения за медицинской помощью).

В последние годы было проведено большое количество исследований, посвященных проблеме развития феномена «no-reflow» в ходе выполнения ЧКВ. Было

разработано несколько прогностических шкал, определяющих риск развития этого осложнения, предложены различные тактические подходы с целью профилактики и лечения. При этом в вопросах эффективности различных стратегий для снижения риска развития феномена «no-reflow» имеются значительные противоречия. Более того, превентивное использование медикаментозных препаратов с целью профилактики у пациентов, имеющих высокий риск этого осложнения, ранее не изучалось. Это требует разработки новых подходов, направленных на снижение риска развития феномена «no-reflow» у пациентов с острым ИМпСТ.

Цель: на основе комплексной оценки, выявить модифицируемые предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с острым ИМпСТ, разработать и обосновать подходы к повышению эффективности лечения.

Задачи исследования:

1. Разработать шкалу (бальную систему) оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ, которым выполнялись чрескожные коронарные вмешательства.

2. Провести комплексный анализ модифицируемых предикторов летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ.

3. Выявить факторы, определяющие прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ по результатам отдаленного наблюдения (через 5 и 10 лет).

4. Определить эффективность фармако-инвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией у пациентов с острым ИМпСТ в условиях реальной клинической практики.

5. Разработать способ прогнозирования риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым ИМпСТ.

6. Определить роль прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии в снижении частоты развития невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ при выраженном коронарном тромбозе.

7. Изучить роль превентивного введения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в снижении частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при проведении ЧКВ у пациентов высокого риска.

Объект исследования

Пациенты, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.

Предметы исследования

- предикторы летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпST, подвергшихся ЧКВ;
- факторы, определяющие ангиографический успех ЧКВ у пациентов с острым ИМпST;
- эффективность различных реперфузионных стратегий в лечении острого ИМпST в среднеурбанизированном городе с круглосуточно функционирующим центром ЧКВ;
- предикторы летального исхода у пациентов с острым ИМпST при отдаленном наблюдении;
- предикторы развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в ходе проведения ЧКВ у пациентов с острым ИМпST;
- тактические подходы для снижения частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в ходе проведения ЧКВ у пациентов с острым ИМпST.

Информационная база исследования

Базы данных («Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST» (свидетельство о регистрации базы данных 2020621653 от 11.09.2020), «Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств» (свидетельство о регистрации базы данных 2020621655, от 11.09.2020)), включающие комплексные клинические и лабораторно-инструментальные исследования, результаты ангиографии и выполненных ЧКВ участников диссертационного исследования. Пациенты с острым ИМпST, включенные в ряд проспективных пилотных исследований.

Использованные электронные системы обработки данных: SPSS, версия 21.0 (SPSS Inc.), R4.2 (Vienna), Statistica ScoreCard, STATA, версия 13.0. Все программы использовались с учетом требований по защите персональных данных

Связь с научными программами

Тема исследования является фрагментом основных научных исследований Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ «Патогенетические аспекты развития артериальной гипертензии, ишемической болезни

сердца и сердечной недостаточности; пути оптимизации диагностики, лечения и профилактики» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР АААА-А18-118041890067-9) и «Разработка и внедрение инновационных высокотехнологичных способов диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием персонифицированного подхода» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР АААА-А20-120060890012-5).

Гипотезы исследования

Увеличение эффективности современных реперфузионных стратегий лечения пациентов с острым ИМпСТ возможно за счет определения и последующего целевого воздействия на модифицируемые предикторы неблагоприятного прогноза.

Увеличение частоты ангиографического успеха ЧКВ может оказать значительное влияние на эффективность лечения пациентов с острым ИМпСТ.

Проведение прямого стентирования позволяет зафиксировать тромботические массы и элементы атеросклеротической бляшки под стратами стента и предотвратить дистальную эмболию коронарного русла. Наиболее выражено эффект прямого стентирования может быть реализован в группе пациентов с исходным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии.

Превентивное использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с высоким индивидуальным риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») позволяет сократить частоту развития этого осложнения.

Научная новизна работы

Впервые разработана шкала (система бальной оценки) прогнозирования риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ с учетом комплексной оценки результатов ЧКВ.

Впервые на основании разработанной шкалы изучены модифицируемые предикторы летального исхода на госпитальном этапе. При проведении комплексной оценки модифицируемых предикторов, определено влияние различных интервалов общего времени ишемии миокарда на госпитальные и ангиографические результаты лечения, показана приоритетная роль уровня гликемии вне зависимости от статуса сахарного диабета, выявлены факторы, ассоциирующиеся с развитием выраженной острой сердечной недостаточности и недостижением оптимальной реперфузии в ходе

проведения ЧКВ. Также впервые изучены причины неуспешного ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ.

Впервые выявлены факторы, определяющие прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ по результатам наблюдения за 5 и 10 лет.

Впервые разработана шкала оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») с учетом тактических особенностей проведения ЧКВ.

Впервые определена положительная роль прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии в снижении частоты феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ при выраженном коронарном тромбозе.

Разработана стратегия превентивного использования ингибиторов гликопротеина П2Ыа рецепторов тромбоцитов у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного исследования расширены научные представления о роли модифицируемых и немодифицируемых факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ при использовании современных реперфузионных стратегий. Дополнены существующие данные о связи клинических, лабораторных и ангиографических факторов, а также тактических подходов к выполнению ЧКВ с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Получены новые знания о состоянии стентированного сегмента инфаркт-связанной коронарной артерии через 5 лет после имплантации стентов.

Для практического применения в клинике разработана шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ. Использование шкалы в клинической практике позволяет выявлять пациентов с повышенным риском летального исхода на госпитальном этапе.

Разработан и предложен к использованию способ прогнозирования риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ, защищенный авторским свидетельством об изобретении (патент на изобретение № 2716095 от 05.03.2020). На основании этой разработки для практического применения был создан и используется в клинической практике

калькулятор расчета персонифицированного риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2020661255, 21.09.2020). Предложены и обоснованы тактические подходы для снижения риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при проведении ЧКВ. При высоком риске этого осложнения, определенном с использованием разработанного калькулятора, разработана методика превентивного введения ингибиторов гликопротеина П2Уа рецепторов тромбоцитов с профилактической целью. Разработанный тактический алгоритм научно обоснован и способствует снижению частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов, имеющих высокий риск этого осложнения.

Материалы диссертации использовались при подготовке докладов на всероссийских и международных конференциях по кардиологии и эндоваскулярной хирургии, а также при подготовке лекционного материала для студентов и врачей ординаторов, руководства для врачей по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения. Данные диссертационной работы могут использоваться для подготовки методических рекомендаций и учебных пособий.

Методология и методы исследования

Структура диссертации представлена на рисунке 1. С целью решения поставленных задач исследование было условно разбито на три блока:

1 блок	Создание «Регистра чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST», определение предикторов госпитальной летальности, создание прогностической шкалы (бальной системы), комплексное изучение модифицируемых предикторов летального исхода, изучение роли фармакоинвазивной стратегии, определение предикторов летального исхода через 10 лет после лечения
2 блок	Создание «Проспективного регистра чрескожных коронарных вмешательств», определение предикторов летального исхода, изучение роли фармакоинвазивной стратегии по результатам 5-летнего проспективного наблюдения
3	Создание шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена

блок	невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), изучение прогностических возможностей шкалы с использованием миокардиальной контрастной эхокардиографии, определение роли прямого стентирования в снижении частоты феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при выраженном коронарном тромбозе, исследование эффективности и безопасности превентивного введения ингибиторов гликопротеина П ₂ У ₁ рецепторов тромбоцитов при определении высокого риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)
------	--

Рисунок 1. Структура диссертационной работы

Основные положения, выносимые на защиту

Разработанная шкала (бальная система) оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ характеризуется отличной дискриминационной способностью, сопоставима со стандартными моделями (GRACE, TIMI, PAMI, CADILLAC) по прогностическим возможностям и имеет преимущества, т.к. комплексно учитывает результаты проведенного ЧКВ.

Превышение общего времени ишемии миокарда более 180 минут ассоциируется с увеличением частоты госпитальной летальности и развитием основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) на госпитальном этапе. При этом основной вклад в общее время ишемии миокарда вносит время догоспитальной задержки. При длительности догоспитальной задержки более 120 минут, сокращение времени «дверь-баллон» менее 60 минут не влияет на результаты лечения. Состояние гипергликемии у пациентов с острым ИМпСТ ассоциируется с увеличением летальности и развитием основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) вне зависимости от статуса СД. Ведущей причиной неуспешного ЧКВ является развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

Использование фармакоинвазивной стратегии в городе с возможностью круглосуточного выполнения первичных ЧКВ в сроки, приближенные к рекомендованным, характеризуется сопоставимыми госпитальными результатами лечения с первичной инвазивной стратегией, несмотря на более раннее восстановление коронарного кровотока при успешном тромболизисе.

Возраст, фракция выброса ЛЖ и неуспешное ЧКВ являются независимыми предикторами летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ по результатам 5-летнего проспективного наблюдения. Возраст, неполная реваскуляризация миокарда и неуспешное ЧКВ являются независимыми предикторами летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ по результатам наблюдения за 10 лет.

Разработанная шкала оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у больных с острым ИМпСТ учитывает тактические особенности ЧКВ, характеризуется хорошей дискриминационной способностью и позволяет определять пациентов с высоким риском развития этого осложнения

Прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии при выраженном коронарном тромбозе характеризуется снижением частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Использование техники прямого стентирования не сопровождается увеличением частоты неоптимального состояния, имплантированного стента в отдаленном периоде.

Превентивное применение ингибиторов гликопротеина П_в/П_а рецепторов тромбоцитов у пациентов с острым ИМпСТ и высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), определенным с использованием разработанной шкалы, характеризуется снижением частоты развития этого осложнения.

Достоверность выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование проведено в соответствии с правилами и принципами надлежащей клинической практики. Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством клинических наблюдений (1789 пациентов), использованием высокоинформативных методов инструментальной и лабораторной диагностики, комплексным подходом к научному анализу с использованием актуальных методов статистической обработки материала и компьютерных программ. Научные выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны полностью на фактических данных, полученных в процессе проведения исследования.

Отличие полученных данных от результатов других исследований

Впервые для использования в клинической практике разработана прогностическая шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпST, в которой используется комбинация клинико-демографических, лабораторных, ангиографических факторов, а также комплексная оценка результатов проведенной эндоваскулярной реваскуляризации. Следует отметить, что большинство ранее разработанных шкал базировались лишь на клинических (TIMI, PAMI, NCDR CathPCI, AMIS), либо сочетании клинических и лабораторных показателей (GRACE, AR-G, APEX-AMI). В некоторых шкалах во внимание принимается лишь факт проведения ЧКВ (KAMIR, РЕКОРД), учитываются особенности сосудистого доступа (ALPHA), либо принимается во внимание только степень финального кровотока после реваскуляризации (CADILLAC, ZWOLLE).

По результатам комплексной оценки модифицируемых предикторов летального исхода было определено, что общее время ишемии миокарда более 180 минут ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности. В проведенных ранее исследованиях этот временной интервал не был четко определен и его значения составляли от 120 до 240 минут [69, 256]. Также по результатам настоящего исследования было показано, что уровень гликемии, а не наличие сахарного диабета, является фактором, определяющим прогноз лечения пациентов на госпитальном этапе. При оценке результатов ЧКВ в ранее проведенных исследованиях, основной акцент уделялся степени финального кровотока по классификации TIMI. В настоящем исследовании было показано, что в ряде случаев, даже при достижении финального кровотока TIMI 3 результат ЧКВ нельзя считать оптимальным. Причиной этому могут быть такие патологические состояния, как развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), формирование остаточного пристеночного тромба в стентированном сегменте, окклюзия крупных боковых ветвей, комбинация этих факторов.

В ряде исследований было определено преимущество фармакоинвазивной стратегии в случае задержки первичного ЧКВ более 120 минут. В настоящем исследовании было показано, что в условиях города, имеющего круглосуточно функционирующий ЧКВ-центр, результаты фармакоинвазивной стратегии были сопоставимы с первичной инвазивной стратегией.

Впервые в настоящей работе были выявлены предикторы, определяющие отдаленный прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ. В отличие от проведенных ранее исследований, показано, что неуспешное ЧКВ ассоциируется с повышенным риском летального исхода по результатам отдаленного наблюдения.

В ряде предшествующих исследований была выявлена сложность в прогнозировании риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ. Для повышения прогностической точности при создании шкалы оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в настоящем исследовании был применен комплексный статистический метод оценки кредитного риска. Кроме того, шкала была создана с учетом тактических особенностей выполнения ЧКВ, направленных на снижение риска феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

Тактические подходы к проведению ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ могут существенно влиять на риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Существуют исследования, посвященные анализу взаимосвязи проведения прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии и результатов лечения. В настоящем исследовании впервые научно обосновано, что выполнение прямого стентирования при выраженном коронарном тромбозе является эффективной методикой снижения риска феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

В работе впервые продемонстрирована эффективность стратегии превентивного использования блокаторов гликопротеина П₂/У₃ рецепторов тромбоцитов у пациентов, имеющих высокий риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Использование препаратов данной группы ранее было изучено в нескольких исследованиях [163, 202, 147]. Однако, в случае превентивного назначения ингибиторов гликопротеина П₂/У₃ рецепторов тромбоцитов в ранее проведенных исследованиях не учитывался риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Это в свою очередь могло привести к недооценке их реального терапевтического эффекта, так как при таком подходе препараты данной группы преимущественно использовались у пациентов низкого риска.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал во всех этапах исследования, включая планирование, анализ литературы, отбор пациентов для включения в исследование, их клиническое наблюдение и консультирование, проведение ЧКВ, наблюдение за пациентами после реваскуляризации и в отдаленном периоде. Автор проводил анализ клинических, лабораторных, инструментальных и ангиографических показателей пациентов, а также выполнял статистический анализ и интерпретировал полученные данные. Участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, подтверждается авторством в научных публикациях (тезисы, статьи, монографии), зарегистрированных результатах интеллектуальной деятельности (патенты РФ, базы данных, программы для ЭВМ). Автор принимал участие в создании и оформлении новой медицинской технологии по результатам проведенного диссертационного исследования, участвовал в процессах ее внедрения в клиническую практику. Написание всех глав диссертации выполнены лично автором.

Внедрение в практику

Научные результаты и рекомендации, сформулированные в диссертации, были успешно внедрены в практику отделений неотложной кардиологии, рентгенхирургических методов диагностики и лечения №1 Тюменского кардиологического научного центра, филиала Томского национального исследовательского медицинского центра (акт внедрения №1 от 15.09.2022г.).

Получены патенты: «Способ прогнозирования риска развития феномена "no-reflow" при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» (№ 2716095 от 05.03.2020), «Способ профилактики феномена "no-reflow" при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» (№2745651 от 05.03.2020). Разработана программа для ЭВМ: «Калькулятор расчета риска возникновения феномена «no-reflow» (№ 2020661255, 21.09.2020).

Апробация работы

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, были представлены и обсуждались на:

1. V съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике» совместно с Межрегиональной научно-практической

конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии», Барнаул, 10-11 октября 2013 г.

2. Международном конгрессе AsiaPCR 2014, Сингапур, 16-18 января 2014 г.

3. V Российском съезде интервенционных кардиоангиологов, Москва, 26-28 марта 2014 г.

4. Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2014», Вашингтон, США, 13-17 сентября 2014 г.

5. Международном конгрессе «ТСТАР», Сеул, Южная Корея, 26-29 апреля 2016 г.

6. Международном конгрессе «EuroPCR 2016», Париж, Франция, 17-20 мая 2016г.

7. Российском национальном конгресс кардиологов "Кардиология - 2016: вызовы и пути решения", Екатеринбург, 20–23 сентября 2016 г.

8. Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2016», Вашингтон, США, 19 октября-02 ноября 2016 г.

9. V Международном образовательном форуме "Российские дни сердца" Москва, 30 марта - 01 апреля 2017 г.

10. Международном конгрессе «EuroPCR 2017», Париж, Франция, 16-19 мая 2016г.

11. VIII Международном конгрессе "Кардиология на перекрестке наук" (совместно с XII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV научно-практической конференцией "Актуальные вопросы кардиологии"), Тюмень, 24–26 мая 2017 г.

12. VI Российском съезде интервенционных кардиоангиологов, совместно с V Международным курсом «Современные тенденции в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST – от теории к повседневной практике», Москва, 4-6 октября, 2017 г.

13. Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2017», Денвер, США, 29 октября-02 ноября 2017 г.

14. Пятой Всероссийской научно-практической конференции «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома» при поддержке инициативы «Stent-Save a Life» европейской ассоциации чрескожных сердечнососудистых вмешательств, Москва, 7-8 сентября 2018 г.

15. Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2018», Сан-Диего, США, 21-25 сентября 2018 г.

16. Межрегиональном семинаре «20 лет работы Сибирской ассоциации интервенционных кардиологов. Наши достижения», Кемерово, 12-13 апреля 2019 г.

17. Научно-практической конференции «Кардиология – достижения и перспективы», г. Ишим, 19 октября 2019 г.

18. Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2019», Сан-Франциско, США, 25-29 сентября 2019 г.

19. XI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (совместно с XV Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку XXVII научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии») (онлайн), Тюмень, 25-27 мая 2021 г.

20. Третьем Всероссийском научнообразовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (онлайн), Томск, 28-29 апреля 2022 г.

21. Межрегиональной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в лечении пациентов с острым коронарным синдромом в Уральском федеральном округе», Тюмень, 27 мая 2022 г.

22. Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет», Казань, 29 сентября - 1 октября 2022 г.

23. XXIV Московском международном конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии, Москва, 9-12 ноября 2022 г.

Публикации

На тему диссертации было опубликовано 39 научных работ, в том числе 25 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени доктора наук, а также главы в монографиях «Чрескожные коронарные вмешательства при остром коронарном синдроме» под редакцией член-корр. РАН А.М. Чернявского, «Синдром невосстановленного коронарного кровотока» под редакцией д.м.н. В.И. Ганюкова, тезисы по материалам международных (5) и российских (9) научных мероприятий, 2 патента на изобретение РФ, 2 базы данных, 1 программа для ЭВМ.

Структура диссертации

Диссертация состоит из 275 страниц машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, пять глав с результатами собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. В списке литературы представлено 29 отечественных и 236 зарубежных источников. Работа содержит 57 таблиц, 31 рисунок, 2 приложения.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИМпСТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эволюция подходов к лечению пациентов с острым ИМпСТ

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний стало одним из основных достижений медицины за последнее столетие. Ключевую роль в этом процессе сыграла эволюция подходов к лечению острого ИМпСТ. На рубеже XX века развитие инфаркта миокарда в большинстве случаев приводило к летальному исходу, а основным методом лечения являлся длительный постельный режим. Понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе инфаркта миокарда, произвели революцию в подходах к его лечению и привели к последовательному развитию тромболитической терапии и первичной коронарной ангиопластики с использованием коронарных стентов.

История изучения инфаркта миокарда началась с 1880 года, когда Carl Weigert впервые предположил наличие связи между окклюзией коронарной артерии и инфарктом миокарда [262]. В 1882 году Julius Cohnheim выявил взаимосвязь между локализацией зоны инфаркта миокарда и окклюзией коронарной артерии, ответственной за кровоснабжение этой зоны [71]. В 1899 году В.П. Образцов впервые прижизненно диагностировал инфаркт миокарда у пациента. До этого диагноз инфаркта выставлялся только на секции [9]. В 1909 году В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско дали описание клинической картины инфаркта миокарда, назвав это заболевание «тромбозом венечных артерий сердца» [178]. Публикация James Herrick в 1912 году значительно популяризовало теорию коронарного тромбоза как ведущей причины развития инфаркта миокарда [133]. Однако на протяжении большей части XX века патогенез ИМ вызывал споры, и многие патологоанатомы считали, что коронарный тромбоз был следствием, а не причиной острого ИМ. Без четкого понимания патогенеза ИМ лечение было ограничено. Основным методом лечения являлся длительный постельный режим с кислородотерапией и внутривенной инфузией жидкости. Первый значительный прогресс в лечении острого ИМ произошел в начале 1960-х годов, когда в клиническую практику были внедрены отделения неотложной кардиологической помощи. В этих

отделениях преимущественно проводился мониторинг и лечение жизнеугрожающих нарушений ритма [153].

Первым разработанным патофизиологическим подходом в лечении острого ИМ являлась тромболитическая терапия. В 1933 году W. Tillet и R. Garner открыли стрептокиназу - фибринолизин, продуцируемый гемолитическими стрептококками [253]. Первое клиническое применение препарата произошло в 1947 году, когда S. Sherry использовал стрептокиназу для лизиса гнойного плеврального экссудата, содержащего фибриновый компонент [252]. В 1958 году A.P. Fletcher с соавт. впервые использовали стрептокиназу у пациентов с острым ИМ. Несмотря на показанную эффективность, предложенный способ лечения был трудоемким и ассоциировался с повышенным риском развития системного фибринолитического состояния. Как следствие, от тромболизиса при ИМ временно отказались [248]. Во многом это было связано с отсутствием прямых доказательств эффективности использования тромболитической терапии. Также следует отметить, что первый тромболизис при остром ИМ был проведен еще в 1952 году с использованием препарата трипсин [149]. Однако из-за большого количества побочных эффектов трипсин проиграл в эффективности стрептокиназе и перестал использоваться в клинической практике.

В начале 1970х годов, при проведении патологоанатомических исследований пациентов с острым ИМ было выявлено, что тромбоз коронарных артерий выявляется не во всех случаях, даже среди пациентов с наиболее тяжелым течением болезни. При этом посмертные тромбы обычно локализовались в области выраженного стенотического поражения [222]. Эти данные привели исследователей к ошибочному заключению, согласно которому формирование тромба в коронарной артерии является следствием, а не причиной острого ИМ. Впервые в клинической практике эта гипотеза была опровергнута Е.И. Чазовым, который совместно с коллегами в 1976 году впервые выполнил успешный селективный коронарный тромболизис с использованием фибринолизина [5]. В этой работе впервые была продемонстрирована не только эффективность внутрикоронарного лизиса тромба, но также возможность проведения селективной коронароангиографии у пациентов с острыми ИМ. Нужно отметить, что до этого острый коронарный синдром считался противопоказанием к проведению коронароангиографии. Кроме того, впервые в клинической практике было продемонстрировано, что реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии

приводит к улучшению прогноза пациентов с острым ИМ. В 1978 году Rentrop К.Р. совместно с соавторами доложили о 5 успешных случаях внутрикоронарного введения стрептокиназы пациентам с острым ИМ [50]. В то же время происходило накопление данных серийных ангиографических исследований при инфаркте миокарда. DeWood и соавт. сообщили о результатах ангиографии у 322 пациентов, поступивших в течение 24 часов после инфаркта миокарда. У 87 % пациентов, при ангиографии в течение 4 ч после появления симптомов наблюдалась тотальная тромботическая окклюзия коронарной артерии. При проведении ангиографии через 12–24 ч после появления симптомов, признаки тотальной тромботической окклюзии определялись в 65 % случаев [201]. Эти результаты подтвердили роль коронарного тромбоза как ведущего патофизиологического процесса в развитии инфаркта миокарда. Уже в 1980 году было проведено первое рандомизированное исследование, в которое было включено 315 пациентов. После проведения рандомизации пациентам внутривенно вводилась стрептокиназа, либо глюкоза. По результатам 6-месячного наблюдения летальность в группе стрептокиназы составила 15,6%, в то время как в группе глюкозы 30,6% ($p < 0,01$) [236]. На основании этих данных был выпущен консенсус Национального института здравоохранения США в котором рекомендовалось использовать тромболитическую терапию при остром ИМ, а также продолжить исследования в этом направлении.

На протяжении нескольких последующих лет был проведен ряд рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность использования тромболитической терапии у пациентов с острым ИМпСТ [212, 117, 263]. Исследования GISSI и ISIS-2 были наиболее значимыми из них [99, 211]. В общей сложности в них было включено более 28 000 пациентов. По результатам исследования GISSI использование стрептокиназы ассоциировалось с 19% снижением летальности по данным 3-недельного наблюдения ($p=0,0002$) [99]. По результатам исследования ISIS-2 использование стрептокиназы ассоциировалось с 25% снижением летальности по данным 5-недельного наблюдения. Также было определено, что использование сочетания стрептокиназы с аспирином ассоциировалось со снижением летальности даже при введении через 12-24 часа от начала симптомов ИМ [211].

Учитывая положительные результаты использования стрептокиназы, продолжалась дальнейшая разработка тромболитических препаратов. В частности, в качестве тромболитика был предложен тканевой активатор плазминогена (t-PA).

Результаты двух крупных исследований ASSET и GUSTO, суммарно включающие более 54000 пациентов, продемонстрировали преимущество применения тканевого активатора плазминогена в сочетании с гепарином в сравнении как с плацебо, так и со стрептокиназой [53]. По результатам исследования GUSTO использование тканевого активатора плазминогена в качестве тромболитического препарата стало стандартом лечения пациентов с острым ИМпСТ. Тем не менее применение тромболитической терапии имело некоторые ограничения. Прежде всего они были связаны с высокой частотой геморрагических осложнений, особенно у пациентов старше 75 лет. Также примерно в трети случаев тромболитическая терапия являлась неэффективной, а в случае эффективности пациенты имели высокий риск реокклюзий и развития неблагоприятных кардиальных событий [53, 86].

Параллельно с развитием тромболитической терапии в лечении пациентов с острым ИМпСТ изучались возможности хирургических и эндоваскулярных методов лечения. Было показано, что проведение кардиохирургической реваскуляризации может использоваться в качестве метода лечения у пациентов с острым ИМпСТ [119]. Однако хирургические методики не получили широкого распространения у этой категории больных в связи с их трудоемкостью, худшими результатами в сравнении с тромболитической терапией, а также быстрым развитием методов эндоваскулярной реваскуляризации.

В 1977 году Andreas Gruentzig выполнил первую баллонную ангиопластику у пациента со стабильной ИБС [127]. В 1984 году Geoffrey Hartzler выполнил первую успешную коронарную баллонную ангиопластику у пациента с острым ИМ [131]. Первые эндоваскулярные вмешательства у пациентов с острым ИМпСТ проводились на фоне тромболитической терапии. Результаты такого подхода не продемонстрировали преимуществ дополнительного разрушения тромба с помощью баллонной дилатации перед одной только тромболитической терапией [250]. В отличие от неутешительных результатов, связанных с проведением баллонной ангиопластики после тромболиза, первичное эндоваскулярное вмешательство приводило к значительному улучшению клинических результатов лечения. Основными исследованиями, где была продемонстрирована эффективность и безопасность баллонной ангиопластики в сравнении тромболитической терапией являются PAMI и GUSTO IIb [33, 36].

Внедрение в клиническую практику коронарных стентов значительно укрепило позиции чрескожных коронарных вмешательств в качестве ведущего метода реваскуляризации при остром ИМпСТ. Наиболее значимыми по этому вопросу являются исследования PAMI Stent Pilot Trial, FRESCO и CADILLAC [34, 154, 74]. В них было убедительно доказано преимущество коронарного стентирования в лечении пациентов с острым ИМпСТ.

Окончательная точка в вопросе приоритетного метода реваскуляризации у пациентов с острым ИМпСТ была поставлена публикации метаанализа Keeley E.C. и соавт., включающего результаты 23 рандомизированных исследования. Согласно полученным данным проведение ЧКВ характеризовалось снижением летальности (7 % против 9 %, $p = 0,0002$), рецидива инфаркта миокарда (3 против 7 %, $p < 0,0001$) и инсульта (1 против 2 %; $p = 0,0004$) [154].

Дальнейшая эволюция подходов в лечении пациентов с острым ИМпСТ связана с несколькими направлениями. Во-первых, продолжалось дальнейшее совершенствование методов эндоваскулярной реваскуляризации. Значительный прогресс был достигнут с внедрением в клиническую практику стентов с антипролиферативным покрытием. Первоначально использование таких стентов вызывало некоторые опасения относительно безопасности. Однако, результаты рандомизированных исследований показали безопасность и эффективность стентов с антипролиферативным покрытием у пациентов с острым ИМпСТ [181]. Наиболее значимым являются результаты рандомизированного исследования HORIZONS-AMI, где было показано, что использование стентов с антипролиферативным покрытием характеризуется снижением показателей повторной реваскуляризации (4,5 против 7,5 %, $p = 0,002$) и развития рестеноза (5,8 против 8,7 %, $p = 0,006$), при сопоставимых показателях тромбоза стента (3,2 и 3,4 % соответственно; $p = 0,77$) и летальности (3,5 и 3,5 % соответственно; $p = 0,98$) в сравнении с голометаллическими стентами по данным 13-месячного наблюдения [63].

Параллельно с совершенствованием типов коронарных стентов, развивалась система организации оказания медицинской помощи пациентам с острым ИМпСТ. Были реализованы инициативы, направленные на сокращение временного интервала от возникновения болевого приступа до реперфузии, облегчение доступа к первичному ЧКВ и улучшение результатов лечения пациентов. Результаты клинических

исследований продемонстрировали, что у пациентов, переведенных на первичное ЧКВ в клиники, где имеется возможность их выполнения, результаты лечения были лучше по сравнению с больными, которые получили только тромболитическую терапию [35, 101, 216]. На основе этих данных во многих странах было начато создание так называемой «инфарктной сети» - логистической системы, направленной на минимизацию временного интервала до реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии. В ходе создания таких сетей отрабатывались механизмы взаимодействия с пациентом на всех этапах, включая раннюю диагностику, транспортировку и проведение вмешательства.

В Российской Федерации с 2008 г. началась программа по созданию первичных сосудистых центров. Также с 2018 г. велась активная работа в рамках Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Эти программы значительно повысили доступность эндоваскулярной помощи пациентам с острым ИМпСТ [13].

1.2 Современные тактические подходы в лечении острого ИМпСТ

На современном этапе проведение ЧКВ с применением стентов с антипролиферативным покрытием второго поколения является «золотым стандартом» лечения больных с острым ИМпСТ [12]. Ежегодно в Российской Федерации выполняется более 90 000 ЧКВ у больных с острым ИМпСТ [13].

Основным вопросом в организации медицинской помощи больным с ИМпСТ является сокращение организационных временных задержек, обусловленных системой здравоохранения. В редакции современных клинических рекомендаций четко определены целевые показатели для каждого этапа взаимодействия с пациентом (рисунок 2). Время от обращения в службу скорой помощи до прибытия не должно превышать двадцать минут. Время от первого медицинского контакта до постановки диагноза должно быть не более десяти минут. В случае, если пациент самостоятельно обращается за медицинской помощью, время установки диагноза также не должно быть больше десяти минут. За это время выполняется запись ЭКГ и интерпретируется ее результат. После подтверждения диагноза необходимо определить метод реперфузии (реперфузионную стратегию). Это решение принимается на основе предполагаемого времени задержки первичного ЧКВ. Если время задержки до первичного ЧКВ превышает 120 минут (требуется длительная транспортировка, все ближайшие

рентгенооперационные заняты), принимается решение о проведении тромболитической терапии. Во временной интервал 120 минут должны уложиться все мероприятия по транспортировке больного (не более 60 минут), подтверждению диагноза и проведению ЧКВ в центре, куда доставили больного (не более 60 минут). Время между госпитализацией в не-ЧКВ-центр и началом транспортировки в ЧКВ-центр, не должно превышать 30 минут. Важно уточнить, что, если с момента возникновения болевого синдрома прошло более 12 часов, а расчетное время задержки первичного ЧКВ составляет более 120 минут, тромболитическую терапию не проводят и больного транспортируют в центр ЧКВ. Если с момента возникновения болевого синдрома прошло более 48 часов, тромболитическую терапию не проводят, а ЧКВ проводят только при наличии симптомов ишемии или гемодинамической нестабильности [12]. Также следует отметить, что при принятии решения о проведении тромболитической терапии на догоспитальном этапе, временная задержка до начала введения тромболитика не должна превышать 10 минут. Оценка критериев реперфузии проводится через 60-90 минут. При этом оценивают степень резольюцию сегмента ST (критерным считается снижение элевации сегмента ST более 50% в отведениях с максимальной исходной элевацией), динамику выраженности болевого синдрома, наличие реперфузионных нарушений ритма. Тромболизис считается успешным при наличии критериев реперфузии. В этом случае в течение 24 часов проводятся ранние рутинные ЧКВ. В случае отсутствия критериев реперфузии, проводится экстренное «спасительное» ЧКВ.

Европейское общество кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией чрескожных коронарных вмешательств (EAPCI) в 2009 г. инициировали проект «Stent for Life», который в настоящее время преобразован в инициативу Stent Save a Life [235]. В рабочих документах проекта зафиксирована приоритетная роль первичного ЧКВ в лечении ИМпST, а также определены целевые количественные значения первичных ЧКВ, которые должны быть выполнены не менее чем у 70% от общего числа больных с ИМпST или в абсолютном количестве равные 600 пЧКВ на 1 млн населения [14, 219]. В странах с развитой системой оказания медицинской помощи при остром ИМпST тромболитическая в настоящее время тромболитическая терапия применяется не более чем в 5% случаев, а основное место в лечении занимает первичное ЧКВ [219, 238].

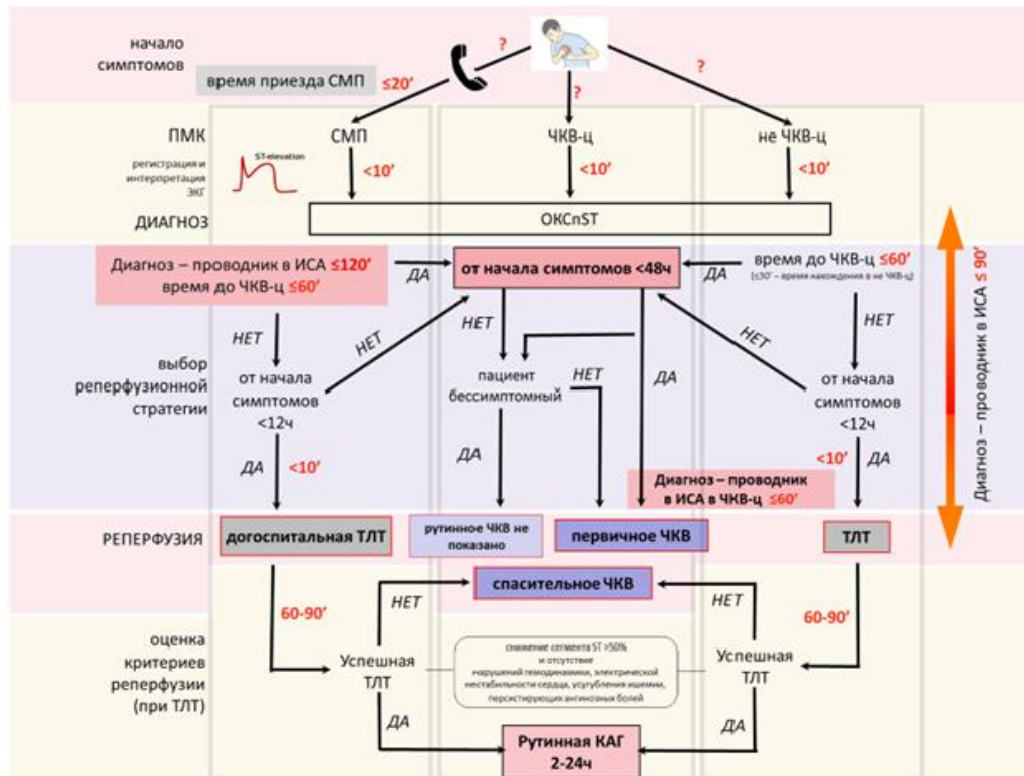


Рисунок 2. Различные стратегии реперфузии и допустимые временные задержки у пациентов с ОИМпСТ. Источник: клинические рекомендации МЗ РФ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», 2020

Следует отметить, что в Российской Федерации существуют особенности организации помощи больным с острым ИМпСТ. Зачастую в крупных городах и районных центрах, имеющих первичные сосудистые центры, удается обеспечить проведение ЧКВ в рекомендованный временной интервал 120 минут. При этом большая площадь территории и как следствие большая удаленность от места проживания до центра, где проводятся ЧКВ определяет недостаточное количество первичных ЧКВ в РФ, которое составляет 44% [13]. Очевидно, что необходимо продолжение организационных мероприятий, направленных на обеспечение доступности первичных ЧКВ (открытие новых ЧКВ-центров, логистические решения по маршрутизации больных, ранняя диагностика ИМ). Принципиально важным при реализации фармакоинвазивного подхода, является проведение ЧКВ в после успешной тромболитической терапии [11]. Ранее было показано, что только при условии обязательного выполнения ЧКВ, результаты фармакоинвазивной стратегии могут быть сопоставимы с результатами первичной инвазивной стратегии [12, 223, 224] Важно

отметить, что в РФ в 2020 году только в 50% случаев после проведения тромболитической терапии выполнялись ЧКВ [13].

1.3 Шкалы для оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ

Риск летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ характеризуется значительной вариабельностью. В настоящем анализе приведен обзор наиболее распространенных шкал, используемых для прогнозирования риска летальности у пациентов с острым ИМпСТ, которым выполнялись ЧКВ.

Шкала GRACE.

В шкале GRACE (версии 1.0 и 2.0) используется два различных алгоритма для прогнозирования 1-летнего и 3-летнего риска летальности. Для создания шкалы использовались данные международного многоцентрового регистра, включающего 32 037 и 1 274 пациентов с ОКС соответственно [193]. С использованием шкалы GRACE у пациентов с острым ИМ возможно прогнозировать госпитальный, 6-месячный, 1-летний и 3-летний риск летального исхода. Эффективность использования шкалы GRACE у пациентов с острым ИМпСТ была подтверждена в многочисленных исследованиях [103, 95, 41, 48]. В качестве предикторов летального исхода в шкале GRACE используются следующие показатели: возраст, ЧСС при поступлении, АД при поступлении, уровень креатинина, тяжесть острой сердечной недостаточности, отклонение сегмента ST, клиническая смерть в момент госпитализации пациента, а также диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов.

Шкала TIMI

Изначально шкала TIMI была разработана по результатам исследования InTIME II, где использовалась тромболитическая терапия. Однако возможности ее применения у пациентов при использовании инвазивной стратегии реперфузии, была подтверждена в многочисленных исследованиях [47, 192, 95, 41, 81, 126, 82, 59, 52, 151]. В качестве предикторов используется 10 показателей, доступных для оценки при поступлении пациента: возраст, наличие сахарного диабета, гипертонии, либо стенокардии напряжения до поступления, систолическое АД при поступлении, ЧСС при поступлении, вес, передняя локализация инфаркта миокарда, выраженность острой сердечной недостаточности (по Killip), продолжительность болевого синдрома более 4 часов, полная блокада ЛНП.

Шкала CADILLAC

Исходно шкала CADILLAC была разработана на основе полученных данных в одноименном рандомизированном исследовании, посвященном изучению абциксимаба и устройств для снижения поздних осложнений ЧКВ [192]. При этом в обучающую выборку было включено 2082 пациентов с острым ИМпСТ, в тестовую – 900 больных. Следует отметить, что при создании этой шкалы не учитывались данные пациентов высокого риска поскольку они имели критерии исключения исследования CADILLAC.

В шкале используется 7 предикторов летального исхода: возраст, класс по Killip, ФВЛЖ при поступлении, оцененная с помощью вентрикулографии перед ЧКВ, наличие поражения трех сосудов, окончательную степень кровотока по TIMI, анемию и почечную недостаточность. Таким образом, в этой шкале используется три категории предикторов: исходные клинические характеристики, результаты ЧКВ и данные инструментальных методов исследования. Хотя ФВ ЛЖ менее 40% была наиболее важным предиктором в модели (отношение шансов = 3,50, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,07–5,75), в настоящее время вентрикулография редко выполняется до/во время первичного ЧКВ, что ограничивает практическую ценность этой шкалы. Тем не менее, ФВ ЛЖ также можно оценить с помощью эхокардиографии, как это было сделано в некоторых валидизирующих шкалу CADILLAC исследованиях [27, 95, 41, 126, 48]. Несмотря на исключение пациентов с высоким риском при создании шкалы CADILLAC, она обладает хорошей дискриминационной способностью в прогнозировании летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ, включенных в клинические наблюдательные регистры [27, 41, 81, 126, 82, 48].

Шкала RAMI

Шкала RAMI была создана с использованием данных 3252 пациентов, включенных в одноименное рандомизированное исследование RAMI, а вошедших в регистр RAMI-2 [190]. Следует отметить, что пациенты с кардиогенным шоком не включались в регистр, поэтому при создании шкалы их данные не учитывались. Несмотря на это, ряд валидизирующих исследований подтвердил хорошую дискриминационную способность шкалы в прогнозировании летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ [27, 47, 192, 41, 81, 126, 82].

В шкале используется 5 параметров, доступных для оценки при поступлении пациентов: возраст, класс острой сердечной недостаточности, ЧСС, сахарный диабет, передняя локализация инфаркта миокарда, либо ПБЛНПГ.

Следует отметить, что шкалы GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI на сегодняшний день являются самыми распространенными в прогнозировании риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ.

Шкала AR-G

Шкала AR-G была разработана с использованием регистра ACTION. В обучающую выборку было включено 65668 пациентов, в тестовую 16336 больных с острым инфарктом миокарда [221]. При этом большинству пациентов (~80%) было проведено ЧКВ, около 14% получили тромболитическую терапию, тогда как около 6% не получали реперфузионную терапию. По результатам анализа было определено 8 предикторов госпитальной летальности. При этом 6 предикторов было выделено на основе клинических данных: возраст, уровень артериального давления при поступлении, ЧСС при поступлении, выраженность острой сердечной недостаточности, характер изменений по ЭКГ, наличие мультифокального атеросклероза. На основе лабораторных данных было определено 3 предиктора: исходный уровень тропонина, исходный уровень креатинина. Прогностическая способность модели была одинаково хороша как в наборе данных для обучения, так и в тестовой выборке проверки (AUC 0,85 и 0,84 соответственно).

Шкала ZWOLLE

Шкала ZWOLLE была разработана с использованием данных 1791 пациентов, включенных в одноцентровой регистр [203]. В качестве предикторов 30-дневного летального исхода в шкале используются следующие показатели: возраст, передняя локализация инфаркта миокарда, класс острой сердечной недостаточности по Killip, кровотоков по TIMI после ЧКВ, продолжительность ишемии миокарда, многососудистое поражение коронарного русла. В результате шкала обладала отличной дискриминационной способностью в отношении прогнозирования летального исхода (AUC=0,907), что было подтверждено в ряде исследований [47, 192, 41, 126]. Нужно отметить, что в шкале ZWOLLE наряду с клиническими данными, одним из важных предикторов летального исхода является достижение адекватного кровотока (TIMI 3) после проведения реваскуляризации.

Шкала APEX-AMI

Шкала APEX-AMI была разработана с использованием данных 5745 пациентов с острым ИМпСТ, включенных в одноименное рандомизированное исследование [37]. Шкала разработана с целью прогнозирования 90-дневного летального исхода. В качестве предикторов летальности в шкале используются 6 клинических параметров (возраст, ЧСС, систолическое АД, уровень отклонения сегмента ST, передняя локализация инфаркта миокарда, выраженность острой сердечной недостаточности (по Killip)) и один лабораторный параметр (уровень креатинина). По результатам разработчиков шкала характеризовалась хорошей дискриминационной способностью (AUC 0,82). Хотя шкала APEX-AMI прошла внутреннюю валидизацию, в доступной литературе имеется лишь одно внешнее валидирующее исследование, показывающее хорошую прогностическую способность данной шкалы [41].

Шкала NCDR CathPCI

При создании шкалы NCDR CathPCI были использованы данные 181775 пациентов национального регистра США [87]. При этом было сформировано 2 валидирующие группы, включающие 121183 и 285440 пациентов соответственно. В первой группе валидизация происходила непосредственно после разработки шкалы, тогда как вторая группа была набрана проспективно. Следует отметить, что данная шкала создана для прогнозирования риска госпитальной летальности после проведения ЧКВ при различных формах ИБС. Однако разработчиками учтена возможность использования шкалы как у пациентов с острым коронарным синдромом, так и при стабильной ИБС. В шкале используются следующие показатели: возраст, кардиогенный шок, хроническая сердечная недостаточность, выраженность хронической сердечной недостаточности, периферический атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь легких, скорость клубочковой фильтрации, экстренность ЧКВ (присваивается различный балл пациентам с острым ИМпСТ и без острого ИМпСТ). Помимо проспективной валидирующей проверки с использованием данных того же регистра, шкала NCDR CathPCI показала хорошую дискриминационную способность по результатам внешней валидизации [151].

Шкала EuroHeart STEMI PCI

При создании шкалы EuroHeart STEMI PCI были использованы данные европейского регистра ЧКВ, включающего как стабильных пациентов, так и больных с

ОКС [121]. В шкале предусмотрена возможность рассчитывать риск госпитальной летальности для пациентов с ОИМпСТ. Для создания и валидации шкалы из базы данных случайным образом были выделены 2 равные группы по 23032 пациента. В качестве предикторов госпитальной летальности было выделено 10 клинико-демографических (возраст, показания для проведения ЧКВ, гемодинамическая нестабильность, курение, сахарный диабет, женский пол, инсульт в анамнезе, отсутствие коронарного шунтирования в анамнезе, болезнь клапанов сердца, индекс массы тела) и 6 ангиографических показателей (кровоток по TIMI перед проведением ЧКВ, трехсосудистое поражение, стеноз ствола ЛКА, стеноз проксимального сегмента ПМЖВ, бифуркационное поражение, поражение типа С). В группах создания и валидации шкала продемонстрировала отличную дискриминационную способность в отношении прогнозирования госпитальной летальности в общей группе пациентов (AUC 0,91 и 0,90 соответственно). При этом в группе пациентов с острым ИМпСТ площадь под кривой (AUC) составила 0,89, что соответствует очень хорошему качеству модели.

Шкала ALPHA

Шкала ALPHA была создана для прогнозирования риска 30-дневной летальности у пациентов с острым ИМпСТ [41]. Особенностью шкалы является то, что в ней учитывается роль трансрадиального доступа при проведении ЧКВ. Шкала была создана с использованием данных одноцентрового регистра и включает результаты лечения 1255 пациентов с острым ИМпСТ (750- группа создания, 505 – группа валидации). Шкала ALPHA состоит из 5 простых предикторов: возраст, потребность в реанимации (при поступлении или на догоспитальном этапе), систолическое АД и ЧСС при поступлении, а также место сосудистого доступа. В нескольких рандомизированных исследованиях было определено, что трансрадиальное первичное ЧКВ было взаимосвязано со снижением риска летальности [208, 209]. Авторы предлагают использовать шкалу ALPHA для принятия решения о выборе сосудистого доступа при первичных ЧКВ, анализируя разницу в снижении риска при использовании трансрадиального доступа. Шкала прошла внешнюю валидацию, где была продемонстрирована ее высокая прогностическая значимость (AUC=0,87) [95]

Шкала AMIS

Шкала AMIS (Acute Myocardial Infarction in Switzerland) была разработана с использованием данных 7520 пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в национальный регистр в Швейцарии [232]. Валидизация шкалы проводилась на независимой выборке пациентов этого же регистра, а также на региональном регистре ОКС Краковской области (Польша) [210, 75]. По результатам исследования шкала продемонстрировала хорошую дискриминационную способность в прогнозировании летального исхода как на госпитальном этапе, так и по результатам 12-месячного наблюдения. Также хорошая прогностическая способность шкалы была подтверждена у пожилых пациентов [75]. В качестве предикторов летального исхода в шкале были выделены следующие показатели: возраст, систолическое АД, выраженность острой сердечной недостаточности (по Killip), ЧСС, реанимация на догоспитальном этапе, ХСН в анамнезе, цереброваскулярные болезни в анамнезе.

Шкала KAMIR

Шкала оценки риска летального исхода по данным 12-месячного наблюдения KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) была создана на основе данных одноименного корейского национального регистра острого инфаркта миокарда. Для создания шкалы были использованы данные 3997 пациентов. Тестирование шкалы проводили, основываясь на данных проспективного наблюдения 1461 пациента [134]. В шкале используется 5 предикторов летального исхода: возраст, класс острой сердечной недостаточности, уровень креатинина, уровень гликемии, фракция выброса левого желудочка, не проведение ЧКВ во время госпитализации. В независимом исследовании была продемонстрирована хорошая дискриминационная способность шкалы KAMIR в прогнозировании 1-летнего летального исхода (AUC=0,84) [191].

Шкала РЕКОРД-6

Следует отметить, что клинические исследования и регистры, результаты которых послужили основой для разработки вышеприведенных шкал, не охватывали российскую популяцию больных острым инфарктом миокарда. Теоретически, их использование на российской популяции пациентов может приводить к некорректным результатам оценки [22].

Шкала оценки риска 6-месячного летального исхода ОКС РЕКОРД-6 разработана с использованием российской популяции больных, вошедших в регистр ОКС РЕКОРД-3. По результатам анализа данных 1433 пациентов, были обнаружены факторы,

влияющие на летальный исход после выписки из стационара в течение шести месяцев. Среди этих факторов выделяются: отсутствие назначения аспирина (ОШ 5,8; 95% ДИ 2,3-15,0; $p < 0,0001$), вновь диагностированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, либо шок в стационаре (ОШ 5,7; 95% ДИ 2,6-12,7; $p < 0,0001$), возраст ≥ 75 лет (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,7-10,6; $p < 0,0001$), отсутствие назначения бета-блокатора при выписке (ОШ 5,0; 95% ДИ 2,3-10,8; $p < 0,0001$), невыполнение ЧКВ в стационаре (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,6-9,8; $p = 0,004$), исходный уровень креатинина в сыворотке ≥ 100 мкмоль/л (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,6-6,1; $p = 0,001$) и индекс массы тела < 30 кг/м² (ОШ 2,8; 1,2-6,3; $p = 0,0014$) [28]. Валидации шкалы РЕКОРД на независимых когортах пациентов с ОКС не проводилось.

Шкала KemScore

Шкала KemScore была разработана с использованием российской популяции пациентов с острым ИМпСТ для стратификации риска госпитальной летальности на основе данных, полученных в течение первого часа после поступления пациентов в клинику [24]. В основе шкалы лежат следующие показатели: возраст 65 лет и более (2 балла), длительность от начала заболевания более 4 часов (1 балл), класс острой сердечной недостаточности II и выше по Killip (3 балла), систолическое АД менее 100 мм. рт. ст. (1 балл), уровень гликемии при поступлении более 9,6 ммоль/л (1 балл), ФВ ЛЖ менее 40% (2 балла). На основании этих данных были выделены 4 группы риска госпитальной летальности. Низкий риск определялся при значении 0–1 балл, средний - 2–4 балла, высокий - 5–7 баллов, очень высокий - 8 баллов, крайне высокий - 9–10 баллов. Разработанная модель продемонстрировала отличную дискриминационную способность при прогнозировании летального исхода на госпитальном этапе - площадь под кривой (ROC) составила 0,83. Основным ограничением разработанной шкалы является то, что она была создана на основе данных пациентов, получавших лечение в период с 2008 по 2009 годы, когда современные реперфузионные стратегии не применялись достаточно широко. Так, в представленной выборке, ЧКВ проводилось чуть более, чем у половины пациентов (54,9%). Также шкала не была валидизирована с использованием независимой когорты пациентов.

Следует отметить, что некоторые шкалы оценки риска летальности у пациентов с острым ИМпСТ базируются только на клинических данных, что позволяет оценить риск летального исхода непосредственно при поступлении пациента в стационар. Ряд прогностических шкал, наряду с клиническими показателями, включает данные лабораторных и инструментальных методов исследования, результаты ангиографии (рисунок 3). Более комплексные прогностические шкалы зачастую обладают лучшей диагностической точностью.

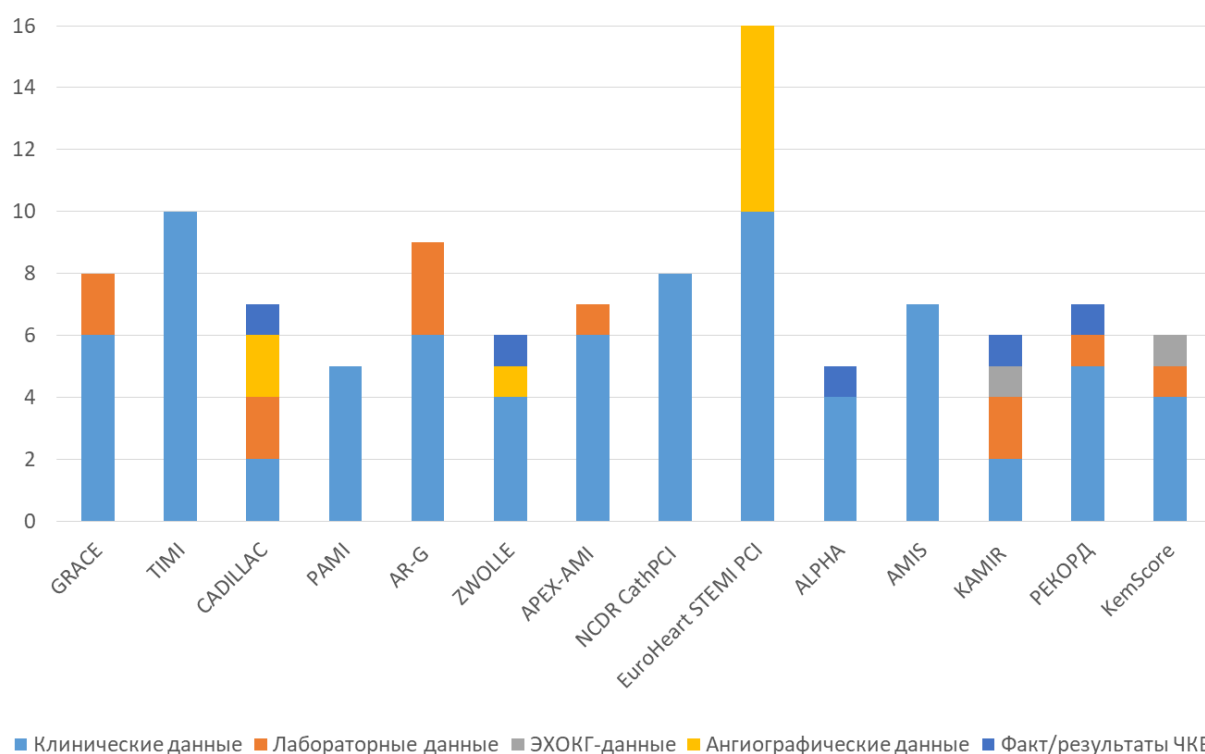


Рисунок 3. Характеристика шкал (бальных систем) оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ. Высота столбцов отражает количество предикторов, необходимых для расчета риска

1.4 Сравнительная характеристика прогностических шкал оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ

В данной главе представлены результаты наиболее значимых исследований, проведенных с целью оценки прогностической точности шкал оценки риска летальности у пациентов с острым ИМпСТ.

При создании шкалы CADILLAC, ее дискриминационная способность в отношении прогнозирования летального исхода была сопоставлена со шкалами TIMI,

PAMI и Zwolle. Было определено, что шкала CADILLAC была более точной в прогнозировании 30-дневной смертности ($p = 0,02$) и 1-летнего летального исхода ($p = 0,06$). Следует отметить, что результаты попарной оценки в данном исследовании не приводились [192].

Lev E.I. и соавт. проанализировали шкалы TIMI, PAMI, CADILLAC и GRACE у 855 пациентов, вошедших в одноцентровый регистр. По мнению авторов, шкалы риска CADILLAC, TIMI и PAMI имели относительно высокую прогностическую точность в отношении 30-дневного и 1-летнего летального исхода с небольшим превосходством шкалы CADILLAC. При этом дискриминационная способность шкалы GRACE оказалась статистически незначимой. Нужно отметить, что результаты попарных сравнений также не были опубликованы [81].

По данным одноцентрового регистра прогностическая значимость шкалы GRACE была сопоставима со шкалой AR-G [261].

Рядом авторов проводилось сравнительное исследование шкал TIMI, PAMI, CADILLAC и GRACE у пациентов с острым ИМпСТ, которым выполнялись первичные, либо спасительные ЧКВ [82]. Было определено, что шкалы TIMI, CADILLAC и GRACE в сравнении со шкалой PAMI имеют лучшую дискриминационную способность в отношении прогнозирования как 30-дневного, так и 1-летнего летального исхода.

С использованием данных 607 пациентов с острым ИМпСТ, включенных в одноцентровый регистр, проводилась сравнительная оценка прогностической значимости шкал TIMI и GRACE [151]. Было определено, что шкала GRACE обладает лучшей прогностической способностью в отношении госпитальной летальности, однако, по данным наблюдения за 30-дней статистической разницы получено не было.

В исследовании Abelin A.P. и соавт. были проанализированы шкалы TIMI, PAMI, Zwolle и GRACE у 501 пациента с острым ИМпСТ, включенных в одноцентровой регистр и подвергшихся первичному ЧКВ [47]. По результатам анализа не было получено статистически значимой разницы в прогностической точности шкал TIMI, GRACE и Zwolle в отношении 30-дневного летального исхода. При этом шкала GRACE статистически значимо лучше предсказывала летальный исход в сравнении со шкалой PAMI ($P < 0,01$).

Сравнение шкал TIMI, PAMI, Zwolle, CADILLAC и GRACE в отношении прогнозирования летального исхода при отдаленном наблюдении (от 6 месяцев до 3 лет)

было изучено по данным 593 пациентов с острым ИМпСТ, подвергшихся первичным ЧКВ. Лучшие прогностические значения определялись при использовании шкалы GRACE, за которой следовали шкалы CADILLAC и Zwolle. При этом шкалы TIMI и PAMI были менее точны в прогнозировании долгосрочного летального исхода. Следует отметить, что все попарные сравнения проводились только со шкалой GRACE, выбранной в качестве эталона [126].

По результатам сравнения дискриминационной способности отечественной шкалы РЕКОРД-6 в сравнении со шкалой GRACE в отношении прогнозирования 6-месячного летального исхода у пациентов с ОКС не было получено статистически значимой разницы. Более того, номинально площадь под кривой (AUC) при использовании шкалы РЕКОРД-6 была выше [28].

Timoteo A.T. и соавт. сравнили шкалы GRACE и NCDR CathPCI с использованием данных одноцентрового регистра, включающего 2148 пациентов с ОКС, которым выполнялись [260]. Авторы обнаружили, что прогностическая сила шкалы GRACE для оценки риска госпитальной летальности была статистически выше, чем у шкалы NCDR CathPCI.

Hizoh I. и соавт. при разработке шкалы ALPHA провели ее сравнительный анализ со шкалами TIMI, PAMI, ZWOLLE, CADILLAC, APEX-AMI и GRACE 2.0 в отношении прогнозирования летального исхода по данным 30-дневного наблюдения у 505 пациентов с острым ИМпСТ, подвергшихся первичным ЧКВ [41]. Шкалы ALPHA, GRACE, APEX-AMI и CADILLAC характеризовались лучшей дискриминационной способностью в отношении прогнозирования 30-дневной летальности в сравнении со шкалой PAMI. Остальные попарные сравнения не выявили значимых различий. Этой же группой авторов с использованием данных 5203 пациентов с острыми ИМпСТ, включенных в национальный регистр ОКС Венгрии, было показано, что шкалы GRACE и ALPHA обладали лучшей прогностической способностью в сравнении со шкалой TIMI ($p < 0,0001$). При этом прогностическая сила шкал GRACE и TIMI была сопоставима [95].

По данным исследования трех университетских центров Испании, включающего суммарно 4446 пациентов с острым ИМпСТ, дискриминационная способность шкалы Zwolle в прогнозировании госпитальной летальности была выше в сравнении со шкалой GRACE [58].

По результатам анализа шкала KAMIR превосходила шкалу GRACE в прогнозировании летального исхода по данным 12-месячного наблюдения (AUC 0,81 против 0,73, $p=0,02$) [134]

В последние годы в литературе появилось достаточно публикаций, посвященных роли методов машинного обучения в прогнозировании исходов у пациентов с ОКС [97, 206]. В частности, было показано, что использование алгоритмов прогнозирования летального исхода, разработанных с помощью методов машинного обучения превосходили в прогностической точности современные шкалы [230, 191, 170].

Таким образом, многофакторная рискметрия является важной составляющей в лечении пациентов с острым ИМпСТ. Оценка прогноза этих больных оказывает влияние на дальнейшую тактику ведения, а также позволяет косвенно оценить качество, объем и адекватность оказанной медицинской помощи. Учитывая постоянное совершенствование подходов к лечению острого ИМпСТ, а также использование современных методов реваскуляризации у возрастающего количества пожилых коморбидных пациентов, существует необходимость в создании новых, более точных алгоритмов прогнозирования риска летального исхода [22].

1.5 Феномен невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») как ведущая нерешенная проблема реперфузионного лечения пациентов с острым ИМпСТ

Широкое внедрение инвазивной реперфузионной стратегии, а также развитие сети сосудистых центров в Российской Федерации позволили значительно снизить уровень летальности у больных с острым ИМпСТ [13, 144]. В то же время одной из нерешенных проблем при ЧКВ у больных с острым ИМпСТ является развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), который определяется в 5-50% случаев в зависимости от метода его диагностики [21, 30]. При развитии этого осложнения, несмотря на успешное восстановление кровотока в крупной эпикардальной артерии, определяется отсутствие адекватного кровотока на тканевом уровне. Развитие феномена «no-reflow» ассоциируется с увеличением частоты повторных госпитализаций, негативного ремоделирования миокарда ЛЖ, развитием жизнеугрожающих аритмий и сердечной недостаточности, а также является предиктором рецидива инфаркта миокарда и летальности [217, 194].

Впервые феномен «no-reflow» был описан Krug A. и соавт. в 1966 году [159]. Затем Kloner R.A. и соавт. воспроизвели этот феномен в эксперименте на животных, которым выполняли временную перевязку коронарной артерии на 90 минут [157]. Авторы проводили ангиографическое исследование и дали определение феномену «no-reflow» как субоптимальной перфузии миокарда без ангиографических признаков механической обструкции коронарной артерии. Впервые у человека феномен «no-reflow» был описан в 1985 году Schofer J. и соавт., которые выполняли сцинтиграфические исследования 12 пациентам с острым ИМпСТ [228]. Через год Bates E. R. и соавт. описали корреляционную связь между развитием феномена «no-reflow» и аномально медленным кровотоком по инфаркт-связанной артерии [100]. Первое клиническое наблюдение феномена «no-reflow» при проведении ЧКВ у пациента с острым инфарктом миокарда было описано Feld H. и соавт [111].

Феномен «no-reflow» диагностируется при наличии одного из следующих критериев:

- кровоток менее TIMI 3 по шкале Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade [247];
- миокардиальное свечение менее 2 степени по шкале Myocardial blush grade [55];
- через 60–90 мин после ЧКВ, резольвция сегмента ST на ЭКГ менее 70%.

При отсутствии признаков успешной реперфузии после ЧКВ и исключении других причин обструкции коронарной артерии, таких как стойкий спазм, диссекция, наличие крупных тромботических эмболов, диагностируют развитие феномена «no-reflow» (Рисунок 4).

Более чувствительными методами диагностики феномена «no-reflow» являются МРТ с гадолинием, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, контрастная эхокардиография и позитронно-эмиссионная томография (Рисунки 5, 6) [25].

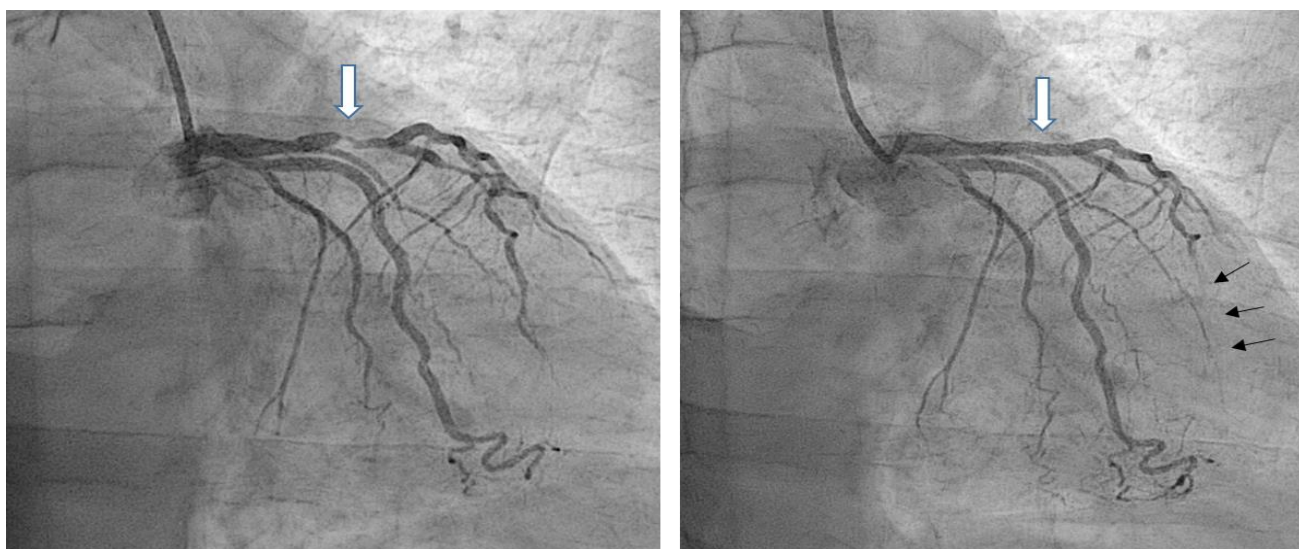


Рисунок 4. Феномен невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») по данным ангиографии. Слева: острый тромбоз ПМЖВ ТТГ 3 (белая стрелка), замедление коронарного кровотока до ТИМІ 2. Справа: после имплантации стента (белая стрелка) кровотоки по артерии невосстановлены (ТИМІ 0), определяется феномен «no-reflow»

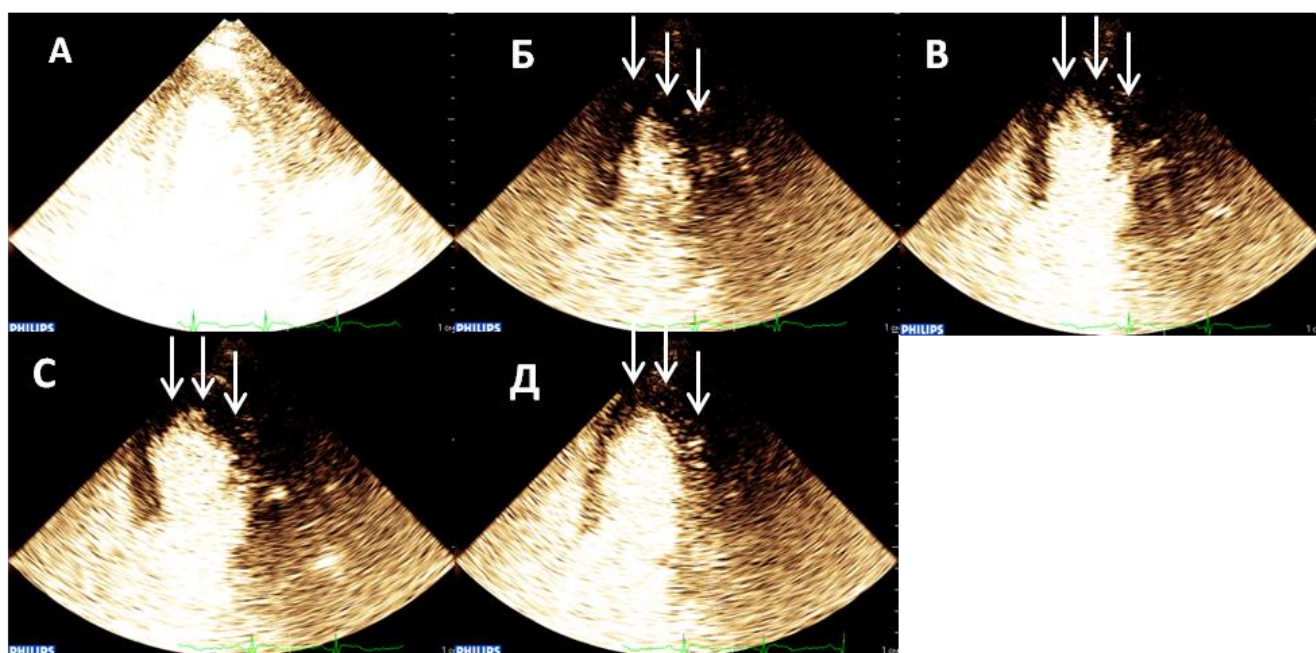


Рисунок 5. Феномен невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») по данным миокардиальной контрастной эхокардиографии: А – включение flash (вспышки), яркий сектор; Б – в первом сердечном цикле после вспышки контрастное вещество в миокарде отсутствует (указано стрелками); В – на 2-й секунде после вспышки контрастное вещество в миокарде отсутствует (указано стрелками); С – на 5-й секунде после вспышки контрастное вещество в миокарде отсутствует (указано

стрелками); Д - отсроченное появление контрастного вещества (свечение миокарда, показано стрелками) в апикальных сегментах на 12-й секунде после flash

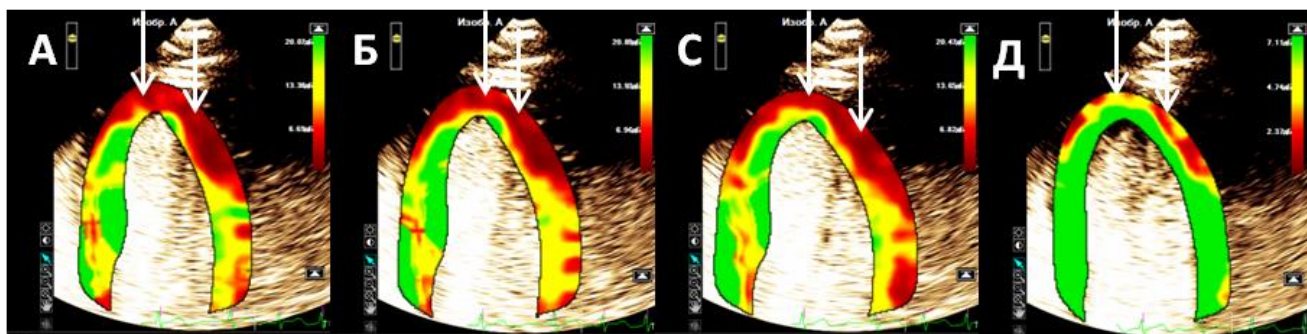


Рисунок 6. Количественная оценка (в децибелах) перфузии миокарда ЛЖ при проведении миокардиальной контрастной эхокардиографии при феномене невозстановленного коронарного кровотока («no-reflow»): А – зона красного цвета (указано стрелками) - низкий уровень интенсивности накопления эхо-контраста (в децибелах) в зоне интереса при оценке перфузии в первом сердечном цикле после flash; Б – зона красного цвета (указано стрелками) - низкий уровень интенсивности накопления эхоконтраста (в децибелах) в зоне интереса при оценке перфузии на 2 секунде после flash; С – зона красного цвета (указано стрелками) - низкий уровень интенсивности накопления эхо-контраста (в децибелах) в зоне интереса при оценке перфузии на 5-й секунде после flash; Д- зона зеленого цвета (указано стрелками) - высокий уровень интенсивности накопления эхо-контраста (в децибелах) в зоне интереса при оценке перфузии на 12-й секунде (отсроченное поступление эхо-контраста в зоне интереса)

Несмотря на изучение, продолжающееся более 50 лет, точные патофизиологические механизмы развития феномена «no-reflow» до сих пор не определены [183]. Среди причин его развития выделяют ишемическое и реперфузионное повреждение, дистальную микроэмболизацию, индивидуальную восприимчивость и предрасположенность к микроваскулярным повреждениям, а также существовавшую ранее патологию микроциркуляторного русла. При этом к развитию микроваскулярной обструкции («no-reflow») зачастую приводит кумулятивное влияние комплекса патологических факторов, имеющих общие патогенетические механизмы (рисунок 7) [30].

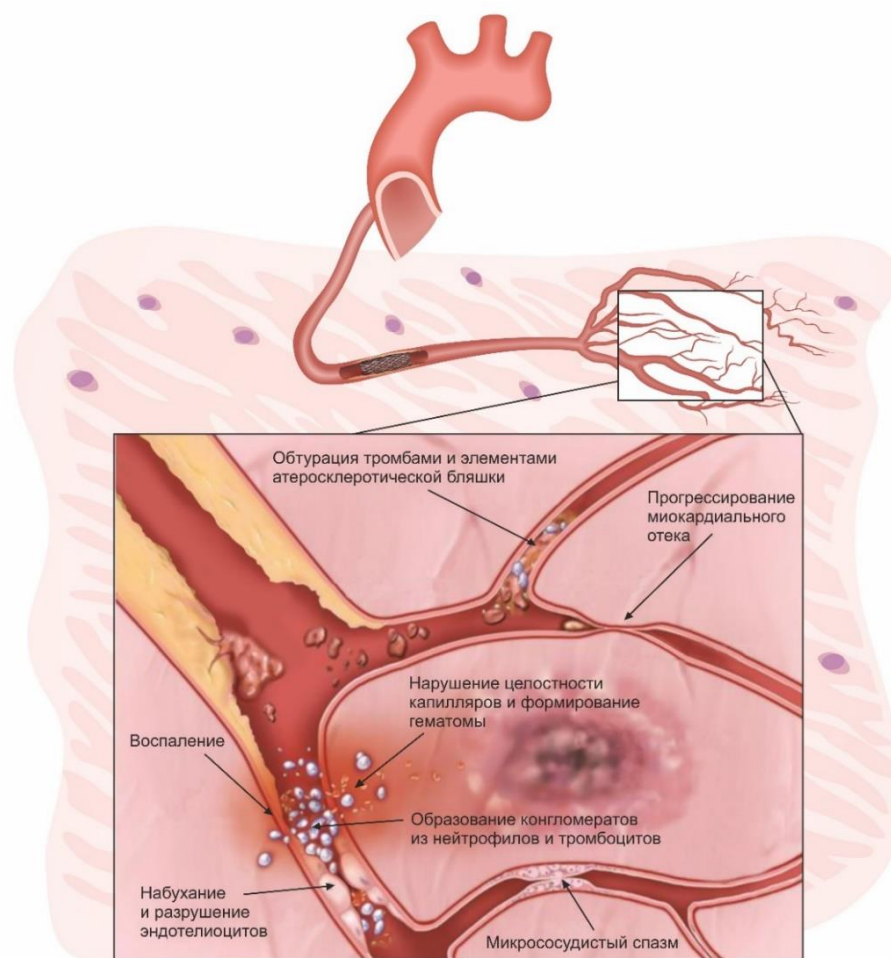


Рисунок 7. Патогенез феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)

Дистальная микроэмболизация

Атероматозная и тромботическая эмболизация при проведении ЧКВ может привести к нарушению перфузии миокарда [200]. В эксперименте было показано, что миокардиальная перфузия ухудшается, когда > 50% просвета капилляров блокируется эмболическими микросферами [90]. Помимо нарушения миокардиальной перфузии в зоне тромботической микроэмболизации развивается ряд патологических изменений. Прежде всего они связаны с развитием локальной воспалительной реакции, которая сопровождается развитием вазоконстрикции за счет выделения эндотелина-1, тромбоксана-А₂. При этом в очаг воспаления происходит миграция нейтрофилов [110, 29]. С целью элиминации чужеродного агента, которым выступает тромботический эмбол в нейтрофилах запускается процесс нетоза – программируемой гибели с высвобождением внеклеточных нейтрофильных ловушек (Neutrophil Extracellular Trap). В условиях асептического воспаления внеклеточные нейтрофильные ловушки обладают

цитотоксическими свойствами в отношении окружающих тканей, что в свою очередь усиливает повреждение миокарда [25, 91].

Ишемическое повреждение

Наиболее важным предиктором ишемического повреждения является продолжительность ишемии. В гистологических образцах ишемизированного в течение 90 минут миокарда собак, определялись серьезные повреждения капилляров, характеризующиеся набуханием и протрузией эндотелиоцитов с обтурацией просвета и потерей сосудистого тонуса [157]. Эти патологические изменения также приводят к гиперрегуляции васкулоэндотелиальных факторов роста эндотелия (VEGF), что в свою очередь приводит к увеличению пористости эндотелия и экстравазации эритроцитов [264]. В результате экстравазации возникает интерстициальный отек, который еще больше компрометирует (сдавливает из вне) микроциркуляторное русло. Недавно О'Farrell F.M. и соавт. предположили, что обструкция капилляров вследствие вазоконстрикции может быть опосредована кардиальными перицитами - малодифференцированными клеточными элементами, участвующими в образовании стенки капилляра. [64]. Доказано, что ишемическое повреждение миокарда приводит к секреции Р-селектина, который потенцирует адгезию нейтрофилов. Образовавшиеся конгломераты дополнительно обтурируют просвет капилляров, а также способствуют активации вазоконстрикторных медиаторов воспаления [29]. Кроме того, повреждение стенок капилляров сопровождается нарушением метаболизма оксида азота, который обеспечивает вазодилатацию [25].

Реперфузионное повреждение

Целью реперфузионной терапии является улучшение перфузии миокарда, однако при продолжительности общего времени ишемии > 3 часов коронарная реперфузия в ряде случаев может усилить ишемию [92]. Таким образом степень ишемического повреждения, которая зависит от продолжительности окклюзии инфаркт-связанной артерии, определяет степень клеточного повреждения в результате коронарной реперфузии. Реперфузионное повреждение возникает в результате опосредованной нейтрофилами инфильтрации зоны ишемии вазоконстрикторными и воспалительными медиаторами, а также высвобождением протеолитических ферментов, свободных радикалов. Это в свою очередь приводит к повреждению тканей и эндотелия, обтурации микроваскулярного русла и развитию микроваскулярной дисфункции [156]. Кроме того,

в ряде случаев реперфузионное повреждение приводит к развитию геморрагического пропитывания миокарда. Сочетание геморрагического пропитывания миокарда с микроваскулярной обструкцией является наиболее неблагоприятным и ассоциируется со снижением сократительной функции ЛЖ, а также неблагоприятным ремоделированием ЛЖ в отдаленном периоде [4].

Индивидуальная предрасположенность и восприимчивость к микроваскулярным повреждениям

К развитию феномена «no-reflow» могут предрасполагать как генетически обусловленные, так и приобретенные факторы риска. Среди генетических факторов выделяют полиморфизм генов, кодирующих васкулоэндотелиальные факторы роста эндотелия (VEGF), и генов, кодирующих аденозиновые рецепторы, а также различные ионные каналы (гены 1976T.C, VEGFA, CDKN2B-AS1, MYH15, NT5E) [179]. Известные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как диабет, гипертония и дислипидемия, также могут обуславливать высокую частоту развития микроваскулярной обструкции [118].

Существовавшая ранее патология микроциркуляторного русла

Патологические изменения коронарного русла могут иметь структурный, функциональный характер, либо их комбинацию. Структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла вызвано утолщением стенок коронарных артериол и уменьшением их остаточного просвета, с потерей плотности капилляров миокарда (капиллярное разрежение). Такие патологические изменения приводят к увеличению микрососудистого тонуса в покое [60]. Функциональные изменения проявляются в виде дисрегуляции артериол, в основе которой лежит эндотелиальная дисфункция [161]. Наличие патологических изменений коронарной микроциркуляции значительно ограничивает преимущества коронарной реперфузии, повышая уязвимость пораженного миокарда к реперфузионному повреждению после ЧКВ [130].

Предикторы развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)

С целью определения предикторов феномена «no-reflow» было проведено большое количество исследований [245]. Основываясь на их результатах можно выделить несколько категорий предикторов развития этого осложнения. К ним относятся классические сердечно-сосудистые факторы риска, лабораторные показатели,

данные ЭКГ и ЭХОКГ, ангиографические предикторы, особенности строения атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистых методов исследования, догоспитальный прием медикаментозных препаратов.

В нескольких исследованиях были получены результаты, показывающие, что возникновение феномена «no-reflow» чаще определяется у пациентов, имеющих несколько сердечно-сосудистых факторов риска. Эти факторы включают в себя: пожилой возраст, женский пол, наличие наследственной предрасположенности к ишемической болезни сердца, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии и гиперлипидемии, длительное время ишемии миокарда, а также наличие острой сердечной недостаточности класса II-IV по шкале Killip. Следует отметить, что при наличии ряда вышеуказанных факторов риска (возраст, СД, курение, АГ, гиперлипидемия) возникновение феномена «no-reflow» во многом связано с существовавшей до проведения вмешательства микрососудистой эндотелиальной дисфункцией [245].

К лабораторным показателям, ассоциирующимся с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») относятся: повышенный уровень глюкозы и креатинина, высокие пиковые значения креатинфосфокиназы, повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, повышенный уровень нейтрофилов в крови [130].

Среди ЭКГ и ЭХОКГ-предикторов выделяют: переднюю локализацию инфаркта миокарда, повышенную ЧСС, а также сниженную ФВЛЖ.

К ангиографическим предикторам относят: степень коллатерального кровотока <1, большую протяженность поражения, многососудистое поражение коронарного русла, большой диаметр инфаркт-связанной артерии, исходный кровоток по TIMI 0-1, выраженность коронарного тромбоза > TTG4.

Также было показано, что масса атеросклеротической бляшки и объем некротического ядра, определенные по данным внутрисосудистых методов визуализации, ассоциируются с повышенным риском возникновения феномена «no-reflow» [174] Кроме того, догоспитальный прием ряда медикаментозных препаратов, таких как статины, аспирин, вазодилататоры, наоборот, может снижать риск развития этого осложнения [179, 171]

1.6 Современные подходы к профилактике и лечению феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)

Учитывая комплексную природу и разнообразие патогенетических механизмов, универсального способа профилактики феномена «no-reflow» до настоящего времени не было разработано. Все предложенные методы по предотвращению развития этого осложнения можно разделить на три группы: разработка устройств, направленных на защиту от эмболии, разработка тактических подходов к проведению ЧКВ, совершенствование медикаментозного сопровождения ЧКВ.

Среди устройств, направленных на профилактику дистальной эмболии, можно выделить различные модификации ловушек и фильтров, механическую и мануальную тромбоаспирацию, стенты с дополнительной сетчатой структурой [142, 44, 56, 180]. Тем не менее, на данный момент ни одно из предложенных устройств не рекомендуется для рутинного использования. т.к. они либо не доказали своей эффективности, либо их эффективность была показана лишь в небольших пилотных исследованиях и требует дальнейшего подтверждения [12].

Наиболее перспективным в отношении профилактики возникновения феномена «no-reflow» представлялось использование мануальных тромбоаспираторов, позволяющих убрать тромботические компоненты из коронарной артерии перед проведением стентирования. Возможности мануальной тромбоаспирации были изучены в нескольких исследованиях. TASTE и TOTAL являются наиболее крупными из них [251, 215]. Было установлено, что при отсутствии клинических преимуществ при использовании тромбоаспираторов отмечается увеличение вероятности возникновения инсультов. На основании этих данных использование методики мануальной вакуумной тромбоаспирации из инфаркт-связанной артерии в настоящее время не рекомендовано [12, 129]. Кроме того, применение мануальной тромбоаспирации может ассоциироваться с увеличением частоты развития инсультов во время ЧКВ, что может являться следствием застревания фрагментов тромба на кончике аспирационного катетера и последующей их миграцией в сосуды головного мозга [10].

К тактическим подходам, направленным на снижение частоты феномена «no-reflow» можно отнести: ишемическое посткондиционирование миокарда, гипотермия, оксигенирование крови, прямое стентирование, отсроченное стентирование,

сонотромболизис [17, 225, 258, 92, 150, 139, 234, 107]. Несмотря на то, что в ряде наблюдательных исследований отдельные тактические подходы продемонстрировали свою эффективность, в настоящее время недостаточно доказательной базы, чтобы какие-либо из них были рекомендованы для использования в клинической практике.

В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что короткие повторяющиеся периоды ишемии с последующей реперфузией на органе, удаленном от сердца, позволяют уменьшить размер зоны инфаркта. Это происходит за счет активации ряда нейрогуморальных кардиопротекторных механизмов [246]. Однако результаты рандомизированных исследований (CONDI-2, ERIC-PPCI) не подтвердили эффективность этой методики в клинической практике [173, 116]. То же касается и методики прямого посткондиционирования миокарда, когда после имплантации стента в инфаркт-связанной коронарной артерии проводится цикл из нескольких продолжительных дилатаций баллонного катетера, с целью снизить эффект реперфузионного повреждения. Результаты крупного исследования DANAMI-3-iPOST не подтвердили клиническую эффективность этой методики [150].

Также для снижения риска возникновения феномена «no-reflow» предлагалось использовать общую или локальную (интракоронарную гипотермию) [177]. При использовании общей гипотермии с использованием аппарата ZOLL Proteus (США) температура тела пациента снижалась ниже 35°C. После этого осуществлялось проведение коронарного проводника через тромботическую окклюзию передней межжелудочковой артерии. Для исследования эффективности и безопасности этой методики было запланировано клиническое исследование COOLAMI-EU, куда после рандомизации 1:1 планировалось включить 468 пациентов с острым ИМпСТ. После набора первых 111 пациентов исследование было остановлено, так как использование гипотермии ассоциировалось со статистически значимым увеличением продолжительности общего времени ишемии миокарда (232 минуты в группе гипотермии против 188 минут в группе первичного ЧКВ), а также увеличением частоты серьезных нежелательных явлений (31,0% против 7,5%, $p=0.002$) [38]. Несмотря на полученные негативные результаты использования общей гипотермии у пациентов с острым ИМпСТ, исследования в этом направлении продолжаются. Так в экспериментальных работах на животных была продемонстрирована эффективность селективной интракоронарной гипотермии в снижении размера переднего инфаркта

миокарда [68]. Эта методика выполняется с использованием двухпросветного баллона и выполняется в несколько этапов. Вначале, после проведения баллона через зону окклюзии инфаркт-связанной артерии на протяжении 7-10 минут вводится физиологический раствор комнатной температуры (на 6-8°C ниже температуры тела). После этого на протяжении 7-10 минут проводится инфузия физиологическим раствором с температурой 4°C [137]. Для оценки клинической эффективности и безопасности такого подхода в настоящее время проводится рандомизированное исследование EURO-ICE, куда планируется включить 200 пациентов [229]. Результаты анализа первых 50 включенных пациентов продемонстрировали обнадеживающие результаты и низкую частоту развития осложнений [225]

Еще одной методикой, направленной на снижение зоны инфаркта миокарда, за счет предотвращения развития феномена «no-reflow» является перенасыщение кислородом артериальной крови. При этом у пациента артериальная кровь забирается через интродьюсер, установленный в бедренной артерии, затем проходя через оксигенатор, перенасыщенная кислородом кровь возвращается обратно в артерию. Терапию начинают сразу после проведения ЧКВ и продолжают в течение 60 минут. Результаты пилотных исследований (AMINOT I, AMINOT II) продемонстрировали, что методика использования перенасыщенной кислородом кровью происходит снижению зоны инфаркта миокарда [258, 49, 114].

Среди тактических подходов, направленных на снижение риска возникновения феномена «no-reflow» следует выделить прямое стентирование, а также отсроченное стентирование инфаркт-связанной артерии при массивном тромбозе. Результаты клинических исследований, проведенных для изучения этих тактических подходов не продемонстрировали их преимуществ [77, 45, 98, 76, 108]. При этом результаты мета-анализов свидетельствуют об эффективности предложенных клинических подходов [17, 106].

Одним из перспективных методов снижения риска развития феномена «no-reflow» является использование сонотромболиза [88]. Принцип этой методики основан на разрушении суспензии микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов при помощи фокусированного ультразвука. Это приводит к механическому устранению обструкции на уровне микроциркуляторного русла. Mathias W. и соавт. провели первое рандомизированное исследование, где продемонстрировали

преимущества использования сонотромболиза в снижении зоны инфаркта миокарда и улучшении систолической функции левого желудочка [233].

С целью профилактики возникновения феномена «no-reflow» изучалось применение ряда медикаментозных препаратов. Среди них можно выделить: аденозин, никорандил, блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), эпинефрин, ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Результаты проведенных исследований зачастую характеризовались противоречивыми результатами и не позволяют однозначно рекомендовать применение какого-либо из препаратов в рутинной клинической практике [65, 67, 214, 80]

Наиболее эффективной группой препаратов в лечении уже развившегося феномена «no-reflow» являются ИГ IIb/IIIa. При этом их рутинное применение не рекомендовано, т.к. ассоциируется с увеличением частоты геморрагических осложнений [12, 129].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено на клинической базе Тюменского кардиологического научного центра Томского НИМЦ и включает результаты анализа нескольких последовательно проведенных исследований. Работа одобрена Локальным Этическим комитетом и выполнялась в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

Для достижения поставленной цели и решения задач был проведен ретроспективный и проспективный анализ различных аспектов лечения пациентов с острым ИМпСТ.

Всего в исследование было включено 1789 пациентов с острым ИМпСТ, которым с 2005 по 2021 годы были выполнены ЧКВ.

С использованием данных 1649 пациентов, которые последовательно были включены в «Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST» (регистрационное свидетельство № 2020621653 от 11.09.2020) в период с 2005 по 2017 годы, выполнялась разработка шкалы (бальной системы) оценки вероятности госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ, проводился комплексный анализ модифицируемых предикторов летального исхода, изучалась эффективность фармако-инвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией рамках 1-3 задач. С целью выявления факторов, определяющих отдаленный прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ в рамках задачи 4, у 204 пациентов, включенных в настоящий регистр в период с 2005 по 2009 годы, были проанализированы результаты лечения за 10 лет. Для создания шкалы (бальной системы) оценки риска развития «no-reflow» при проведении чрескожных коронарных вмешательств в рамках задачи 5, были использованы данные 1280 пациентов, включенных в регистр в период с 2005 по 2015 годы. Для определения роли прямого стентирования (без предварительной дилатации, тромбаспирации, либо комбинации этих методик) в профилактике развития феномена «no-reflow» у пациентов с острым ИМпСТ при выраженном коронарном тромбозе в рамках задачи 6, были проанализированы данные 924 пациентов, включенных в регистр с 2005 по 2017 годы, с

тромботической окклюзией крупной эпикардальной коронарной артерии, ассоциированной с инфарктом.

Для выявления факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ в рамках задачи 4, использовали данные наблюдения за пятилетний период у 194 больных, которые были включены в «Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств», свидетельство о регистрации базы данных 2020621655, от 11.09.2020, в период с 2012 по 2013 годы. В рамках задачи 6, из числа 194 больных, которые были включены в "Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств", случайным образом было отобрано 25 больных для проведения исследования состояния имплантированных стентов через 5 лет после вмешательства. Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждым пациентом. Всем больным была проведена коронароангиография с одновременной оптической когерентной томографией (ОКТ). Локальный этический комитет одобрил протокол исследования (выписка No 145 от 29.01.2019).

Для анализа эффективности шкалы (бальной системы) оценки риска возникновения феномена «no-reflow» в прогнозировании патологической миокардиальной перфузии, которая определялась по данным контрастной эхокардиографии в рамках задачи 5, в пилотное перспективное исследование в 2020 году было включено 40 пациентов с острым ИМпСТ. Информированное согласие на участие в исследовании было предоставлено всеми участниками. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (выписка из протокола No 145 от 29.01.2019).

Для определения эффективности и безопасности превентивного использования ИГ IIb/IIIa у пациентов с ОИМпСТ и высоким риском возникновения феномена «no-reflow» в рамках задачи 7, в пилотное перспективное исследование в 2021 году было включено 100 пациентов с острым ИМпСТ (рисунок 8). Для участия в исследовании каждый пациент дал информированное согласие. Локальный комитет по этике одобрил протокол исследования (документ No 168 от 04.04.2021).

Критерии включения пациентов в исследование: длительный ангинозный приступ, который начался менее 12 часов до госпитализации; элевация сегмента ST на электрокардиограмме не менее 1 мм в 2 и более последовательных отведениях от

конечностей и/или 2 мм и более в грудных отведениях; проведение ЧКВ не позднее, чем через 12 часов после начала ангинозного приступа.

При проведении исследования по оценке состояния имплантированных стентов через 5 лет проспективного наблюдения использовались дополнительные критерии включения: стабильное течение ИБС, отсутствие основных неблагоприятных событий, таких как тромбоз стента, повторный инфаркт миокарда, рестеноз стента, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, либо прогрессирования сердечной недостаточности с момента включения в «Прспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств».

Критерии исключения из исследования: отсутствие показаний к выполнению ЧКВ, беременность, острые психические расстройства.

При проведении проспективных исследований по определению эффективности шкалы (бальной системы) оценки риска феномена невосстановленного коронарного кровотока в прогнозировании патологической перфузии миокарда по результатам контрастной эхокардиографии и изучению эффективности и безопасности превентивного использования ИГ IIb/IIIa у пациентов с острым ИМпST и высоким риском возникновения феномена «no-reflow» использовались дополнительные критерии исключения: нестабильная гемодинамика в момент проведения ЧКВ, ХБП 4–5-й стадии, тяжелая сопутствующая патология, отсутствие подписанного информированного согласия.

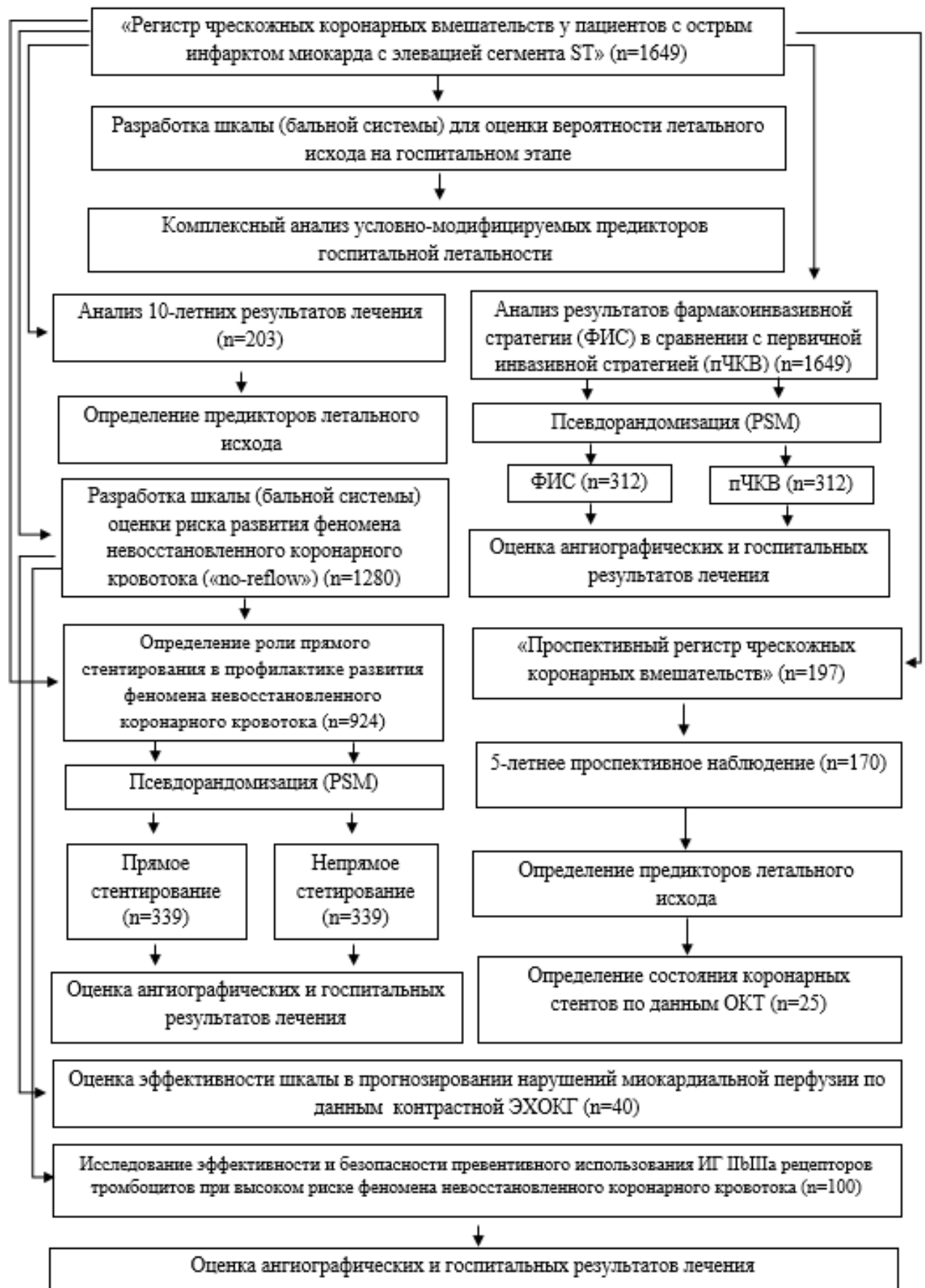


Рисунок 8. Схема дизайна исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

С каждым пациентом, включенным в исследование, были проведены следующие процедуры:

1. Оценка жалоб и определение точного времени начала болевого синдрома.
2. Сбор анамнеза, включая сведения о наличии сопутствующих заболеваний, проведенных операций, реваскуляризации миокарда. Анализировалась регулярно принимаемые медикаментозные препараты до поступления в стационар.
3. Физикальное обследование: внешний осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация
4. Определение антропометрических показателей: рост и вес, на основании которых рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Значения ИМТ интерпретировались следующим образом: 25-29,9 - избыточная масса тела, 30-34,9 - ожирение 1 степени, 35-39,9 - ожирение 2 степени, более 40 - ожирение 3 степени.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам на базе клинико-диагностической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра, филиала Томского НИМЦ РАН, выполнялись стандартные лабораторные методы исследования. Они включали в себя: общий анализ крови (оценка количественного содержания и соотношения форменных элементов крови, а также уровня гемоглобина), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение уровня глюкозы, креатинина и маркеров повреждения миокарда), липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, в том числе с определением фракции липопротеидов), группу крови и резус-фактор, коагулограмму, реакцию Вассермана, антитела к гепатитам В, С и ВИЧ. Для количественного определения биохимических показателей был применен метод иммуноферментного анализа, согласно рекомендациям производителей.

Уровень глюкозы при поступлении определяли в плазме венозной крови электрохимическим методом с использованием ЧИП сенсоров на анализаторе «Biosen C-Line» (Германия) Концентрацию выражали в ммоль/л.

Для количественного определения нейтрофилов использовали гематологические анализаторы 5DIFF (полная дифференциация лейкоцитов на 5 субпопуляций). Содержание лейкоцитов определяли методом флуоресцентной проточной цитометрии с лазерным рассеиванием на анализаторах Mindrey BC 5800 (Китай) и Sysmex XN-450 (Япония)

Для лабораторных тестов забор крови осуществляли из локтевой вены в приемном отделении при поступлении пациентов в стационар.

Концентрация тропонинов I определялась посредством иммуноферментного анализа и технологии Magstration® на анализаторе PathFast (LSI Medience Corporation, Япония)

Концентрация тропонина T определялась посредством иммуноферментного анализа на экспресс-анализаторе Cobas H 232 (Roche Diagnostics GmbH, Германия)

Активность КФК и КФК МВ в сыворотке крови определялась методом спектрофотометрии на анализаторе Mindrey BS 480 (Китай), либо кинетическим методом (КФК) и методом иммунохемилюминесценции (КФК-МВ) на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Германия).

2.2.3 Инструментальные неинвазивные методы исследования

Электрокардиография

Запись электрокардиограмм (ЭКГ) производилась на аппарате Nihon Kohden (Япония). ЭКГ выполнялась в 12 отведениях, включающих три стандартных отведения (по системе В. Эйнтховена), три усиленных униполярных отведения (по системе Э. Голдбергера) и шесть униполярных грудных отведений (по системе Ф. Уилсона). Был проведен анализ сердечного ритма и внутрисердечной проводимости. Так же анализировалась локализация ишемических изменений. Исследование выполнялось в приемном отделении при поступлении пациентов в стационар. В процессе операции осуществлялся непрерывный мониторинг ЭКГ. В послеоперационном периоде анализировалась динамика ЭКГ через 60-90 минут после выполнения ЧКВ.

Эхокардиография

ЭхоКГ проводилась на аппарате IE-33 (Philips, США) с использованием трансторакального мультисекторного датчика в течение 6 часов после проведения ЧКВ и перед выпиской. Трансторакальная эхокардиография проводилась

согласно действующим рекомендациям по стандартному протоколу. Также проводилась оценка степени снижения локальной сократимости левого желудочка, наличие жидкости в полости перикарда, состояние папиллярных мышц. Измерение ФВЛЖ и объемов сердца проводилось в двухмерном режиме по методу Simpson [26, 160].

Миокардиальная контрастная эхокардиография

Для оценки перфузии миокарда была выполнена контрастная эхокардиография на аппарате IE 33 (Philips, США). В качестве контрастного агента использовали препарат SonoVue (Bracco, Италия). Оценка перфузии миокарда производилась на фоне внутривенной инфузии эхоконтрастного препарата в дозировке 2 мл. Для контрастирования полостей сердца использовался низкий механический индекс (МИ) $<0,2$. Для визуализации пропитывания и эвакуации контрастного вещества из миокарда использовалась функция «flash», представляющая собой кратковременную группу мощных сигналов для мгновенного разрушения ультразвуковых микропузырьков контраста. Результаты исследования анализировались с использованием рабочей станции QLAB (Philips, США), программное обеспечение Low IM. Перфузия миокарда считалась удовлетворительной в случае, когда акустический сигнал в зоне интереса появлялся менее, чем через 5 секунд после активации функции «flash». Интенсивность эхосигнала в миокарде анализировали с использованием конечно-систолического изображения левого желудочка. При этом определяли время появления и равномерность накопления эхоконтраста в миокарде (миокардиальная перфузия). Появление сигнала более, чем через 5 секунд после активации функции «flash» и неравномерное заполнение более 2 сегментов левого желудочка свидетельствовало о нарушении перфузии миокарда и развитии феномена «no-reflow».

2.2.4 Инструментальные инвазивные методы исследования

Селективная коронароангиография

Все больные были экстренно доставлены в рентгенооперационную, где им была выполнена ангиография коронарных артерий по стандартной методике Judkins трансрадиальная или трансфеморальная. При этом проводили селективное контрастирование левой и правой коронарных артерий в 7-8 проекциях [152]. Исследование выполнялось с использованием ангиографических комплексов «Innova 4200» (General Electric, США), «Philips Integris Allura» (Голландия).

Пункция артерии доступа выполнялась по методике Сельдингера [182]. Для контрастирования коронарных артерий были использованы рентгеноконтрастные препараты, такие как «Ультравист» (Bayer), «Оптирей» (Covidien) или «Визипак» (Nicomed). Контрастный препарат последовательно вводился в левую и правую коронарные артерии по 6-8 мл. Селективную катетеризацию коронарных артерий осуществляли при помощи различных модификаций диагностических катетеров (Judkins, Amplatz) диаметром 5-6 Fr.

Полученные изображения коронарных артерий сохранялись в цифровом формате DICOM на компакт-диске или переносном жестком диске, что обеспечивало возможность последующей обработки и анализа изображений. Визуальный анализ коронарограмм проводился с оценкой коронарных артерий и их главных ветвей, определением инфаркт-связанной артерии, типа коронарного кровообращения и количества пораженных артерий. Поражения более 75% считались гемодинамически значимыми. Поражения со стенозом <50% считались гемодинамически незначимыми. По степени стеноза 50-75% поражений расценивались как «пограничные».

Помимо локализации, выраженности и протяженности поражения учитывались такие факторы, как наличие крупных боковых ветвей, риск нарушения кровотока по ним, выраженность кальцификации коронарных артерий.

В инфаркт-связанной коронарной артерии определяли степень коронарного тромбоза по классификации TTG (TIMI thrombus grade score) [72]:

- TTG 0 - отсутствие признаков тромбоза артерии по данным ангиографии;
- TTG 1 - нарушение контрастности в пристеночной области, либо неровность контуров артерии, свидетельствующее о возможном наличии в просвете тромба;
- TTG 2 – визуализирующийся тромб протяженностью $\leq \frac{1}{2}$ диаметра артерии;
- TTG 3 - визуализирующийся тромб протяженностью $\geq \frac{1}{2}$, но < 2 диаметров артерии;
- TTG 4 - визуализирующийся тромб протяженностью >2 диаметров артерии;
- TTG 5 - массивный тромбоз артерии, полная тромботическая окклюзия.

Для оценки тяжести коронарных поражений использовали шкалу Syntax. Эта шкала характеризует не только количество гемодинамически значимых поражений, их локализацию и функциональную нагрузку, но и учитывает техническую сложность выполнения чрескожных коронарных вмешательств. Баллы SYNTAX рассчитываются с

помощью компьютерной программы, свободно доступной на сайте www.syntaxscore.com.

Оптическая когерентная томография

Анализ проводился на всей окружности стентированного сегмента на аппарате Plumen (St. Jude Medical, США). При проведении качественного анализа оценка поперечных срезов выполнялась с интервалом 0,2 мм, при количественном анализе - с интервалом 1 мм. Для записи использовалась протяжка со скоростью 20 мм/с с одновременным введением контрастного вещества (для удаления крови из артерии). Оценивались следующие параметры: наличие непокрытых неоинтимой страт стента, характер неоинтимальной пролиферации, наличие малаппозиция страт стента, формирование неоатеросклеротической бляшка внутри стентированного сегмента, наличие тромбов и колоний макрофагов. Страты стента определялись по наличию ярких, четко очерченных контуров с характерной тенью, перпендикулярной световому пучку. При отсутствии неоинтимы страты определялись как непокрытые. При наличии расстояния между стратой стента и границей стенки сосуда определялась малаппозиция стента. Рассчитывали длину и протяженность малаппозиции. Тип неоинтимальной пролиферации также определялся в зависимости от характера ткани внутри стента: гомогенный, гетерогенный и слоистый. Признаки атеросклеротического процесса, такие как накопление липидов, кальцификация, кристаллы холестерина, скопление макрофагов и интимальные сосуды в имплантированном стенте, расценивались как неоатеросклероз. Неоднородная масса внутри стента с подрывными контурами и высокой интенсивностью сигнала определялась как тромб. При обнаружении неоатеросклеротического процесса внутри стента был проведен анализ типа атеросклеротической бляшки. Определение фиброатеромы с тонкой капсулой констатировалось при толщине фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки менее 65 мкм. Локализацию непокрытых или малаппозированных страт стента определяли на каждом из трех равных сегментов, на которые был разделен стент в зависимости от его длины. Анализ страт стента, локализующихся в области бифуркации не проводился.

Оптимальное состояние стентированного сегмента определялось по следующим критериям: отсутствие рестеноза (более 50% диаметра артерии) и признаков

неоатеросклеротического процесса внутри стента, отсутствие непокрытых, малаппозированных страт, тромбов.

2.2.5 Методика проведения чрескожных коронарных вмешательств

В случае проведения первичного ЧКВ все пациенты были экстренно госпитализированы в отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения для минимизации потерь времени и максимального сокращения временного интервала от поступления до реканализации инфаркт-связанной артерии. При применении фармакоинвазивной стратегии и проведении тромболитической терапии на догоспитальном этапе, ее эффективность оценивали через 90 минут. При резолюцию сегмента ST на ЭКГ более чем на 50% и отсутствия болевого синдрома, тромболитичес считали эффективным. При наступлении указанных условий, в течение 24 часов производили ранние ЧКВ. Если тромболитическая терапия оказалась неэффективной, проводили экстренное, спасительное ЧКВ.

До проведения ЧКВ всем пациентам назначалась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты в дозировке 250–500 мг, клопидогреля в дозировке 300–600 мг или тикагрелора в дозировке 180 мг, нефракционированный гепарин из расчета 70–100 ЕД/кг массы тела для достижения активированное время свертывания > 300 сек.

После выполнения коронароангиографии и определения инфаркт-связанного поражения, всем пациентам выполнялись ЧКВ. В рамках проведения ЧКВ стандартными этапами процедуры были:

- Катетеризация устья коронарной артерии проводниковым катетером;
- Заведение коронарного проводника в дистальные сегменты артерии;
- Опционально, при необходимости - выполнение мануальной тромбоаспирации;
- Опционально, при необходимости - выполнение баллонной преддилатации;
- Позиционирование и имплантация стента;
- Оценка результата проведенной процедуры;
- Обеспечение гемостаза места доступа.

Баллонная преддилатация выполнялась в соответствии с решением рентген-эндоваскулярного хирурга с применением баллонного катетера небольшого диаметра (2-2,5 мм). Были использованы баллонные катетеры различных производителей.

Аспирационные катетеры Diver™ (Invatec) и QuickCat (Spectranetics) были использованы для мануальной тромбоаспирации, которая выполнялась по решению рентгенэндоваскулярного хирурга. Процедура начиналась с аспирации тромба проксимально, на максимально доступном (но не более 20 мм) расстоянии от места тромбоза. Во время аспирации катетер вводили в дистальные сегменты артерии. До полного удаления тромба из артерии проводили несколько аспирационных тракций (не более 5).

Длина стента при проведении прямого стентирования на фоне исходной полной тромботической окклюзии инфаркт-связанной артерии, выбиралась из расчета перекрытия зоны начала окклюзии и зоны частичного восстановления кровотока в артерии не менее 5 мм. После проведения коронарного проводника прямое стентирование выполнялось только в случаях частичного восстановления кровотока (TIMI 1 и выше). Диаметр стентов был подобран с учетом дистального референсного диаметра, либо проксимального референсного диаметра (в случаях, когда определить дистальный референсный диаметр не представлялось возможным).

При оценке результатов ЧКВ определяли степень кровотока по артерии с использованием шкалы TIMI [247]:

-TIMI 0 - отсутствие антеградного поступления контрастного вещества дистальнее точки окклюзии в инфаркт-связанной артерии.

-TIMI 1 - частичное поступление (просачивание) контрастного вещества дистальнее точки окклюзии, дистальный сегмент артерии не заполняется.

-TIMI 2 - неполное восстановление кровотока, дистальный сегмент артерии заполняется, но определяется замедление пассажа контрастного вещества.

-TIMI 3 - полное восстановление кровотока, скорость пассажа контрастного вещества в дистальном сегменте артерии соответствует скорости пассажа контрастного вещества в проксимальном сегменте артерии.

Для проведения ангиографической оценки перфузии миокарда применяли метод определения степени миокардиального свечения, который отражает степень проникновения рентгенконтрастного вещества в миокард. Оценка интенсивности миокардиального свечения и скорости выведения рентгенконтрастного вещества из миокарда позволяет оценить степень реперфузии миокарда. Для классификации степени миокардиального свечения использовалась MBG (Myocardial blush grade): [55]:

- MBG 0 - миокардиальное свечение не определяется.
- MBG 1 – миокардиальное свечение минимальное.
- MBG 2 – миокардиальное свечение умеренное и характеризуется менее интенсивным пропитыванием миокарда, в сравнении с зоной кровоснабжения неинфаркт-связанной эпикардиальной артерии.
- MBG 3 – нормальное миокардиальное свечение, пропитывание миокарда сопоставимо с зоной кровоснабжения неинфаркт-связанной артерии.

При проведении ЧКВ, помимо назначения нагрузочных доз антиагрегантных препаратов и нефракционированного гепарина, в ряде случаев использовались препараты группы ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Как правило, назначение этих препаратов проводилось при массивном интракоронарном тромбозе, либо возникновении феномена «no-reflow». В рамках пилотного проспективного исследования у ряда пациентов, имеющих высокий риск развития феномена «no-reflow», данные препараты назначались превентивно. В ряде случаев антикоагуляционный эффект достигался путем инфузии прямого ингибитора тромбина - бивалирудина, применяемого в виде монотерапии.

После окончания и оценки результатов ЧКВ при использовании трансрадиального доступа, интродьюсер из лучевой артерии извлекался непосредственно на операционном столе с последующей компрессией давящей повязки 4-6 часов. При трансфеморальном доступе интродьюсер из общей бедренной артерии удалялся через 4-6 часов с последующей мануальной компрессией места пункции и наложением давящей повязки после остановки кровотечения. В ряде случаев применяли различные виды гемостатических устройств (Exoseal, Angioseal). Как минимум в течение суток после выполнения ЧКВ, пациенты находились под мониторным наблюдением в условиях блока интенсивной терапии, где им проводилась комплексная терапия острого коронарного синдрома.

2.2.6 Методика оценки отдаленных результатов лечения

Для оценки отдаленных результатов у пациентов был применен следующий алгоритм: вначале был выполнен анализ электронных медицинских записей, с целью выявления повторных госпитализаций и визитов к кардиологу. После этого были установлены телефонные контакты с пациентами, с приглашением их на личный визит.

В случае, если личный визит был невозможен, был проведен опрос по телефону. Если за период наблюдения пациент был госпитализирован в другую клинику, то при телефонном опросе просили зачитать выписной эпикриз. В некоторых случаях было проведено письменное анкетирование по почте. Для повышения достоверности полученных результатов, полученные данные были сопоставлены с базой смертности Государственного автономного учреждения Тюменской области «Медицинский информационно-аналитический центр».

2.3 Медицинское оборудование, использованное в исследовании

1. Электрокардиограф Nihon Kohden (Япония);
2. Аппарат ультразвуковой диагностики IE 33 (Philips, США);
3. Лабораторные анализаторы: «Biosen C-Line» (Германия), Mindrey BC 5800 (Китай), Sysmex XN-450 (Япония), Cobas H 232 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), Mindrey BS 480 (Китай), Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics GmbH, Германия);
4. Ангиографические комплексы «Innova 4200» (General Electric, США), «Philips Integris Allura» (Голландия);
5. Аппарат оптической когерентной томографии Illumen (St. Jude Medical, США).

2.4 Анализируемые показатели

Ангиографический успех ЧКВ определялся в случае восстановления коронарного кровотока TIMI 3, миокардиальном свечении MBG 3, отсутствии остаточных тромбов, дистальной эмболии, клинически значимой компретации боковых ветвей. ЧКВ считалось неуспешным, если эти критерии не были выполнены.

На госпитальном этапе для оценки результатов лечения анализировали следующие показатели: летальность, тромбоз стента, рецидив инфаркта миокарда, развитие феномена «no-reflow». Кроме того, был оценен комбинированный показатель - развитие основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий (MACE), который включал смерть, повторное ЧКВ целевого поражения, рецидив инфаркта миокарда, рестеноз и/или тромбоз стента. Феномен «no-reflow» диагностировался если степень миокардиального свечения после ЧКВ соответствовала MBG 0-2 и/или коронарный кровоток был менее TIMI 3.

Были оценены долгосрочные результаты лечения (за 5 и 10 лет наблюдения). При этом анализировались: частота общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых причин, повторного инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации (частота повторных ЧКВ и/или операций коронарного шунтирования в случае, если они не были запланированы на момент выписки), частота рестенозов и тромбозов в стентах, а также частота инсультов. Также оценивали комбинированную конечную точку (MACCE), включающую в себя развитие основных неблагоприятных кардиальных и церебральных осложнений, таких как смерть, повторный нефатальный инфаркт миокарда, повторные ЧКВ, рестенозы и/или тромбозы стентов, коронарное шунтирование и инсульт. Было определено количество пациентов, которые за весь период наблюдения не получили полную реваскуляризацию коронарного русла. Неполная реваскуляризация коронарного русла определялась, если у пациента оставался стеноз более 50% и/или окклюзия одной и более эпикардиальных артерий диаметром более 1,5 мм [32].

У всех пациентов было рассчитано общее время ишемии миокарда, которое при первичных ЧКВ было определено как интервал от начала симптомов ишемии до введения коронарного проводника в инфаркт-связанную артерию [12, 129]. Для пациентов, которым была применена фармакоинвазивная стратегия, общее время ишемии миокарда определяли, как время, от момента начала болевого приступа до введения тромболитического агента. В случаях, когда ТЛТ была общее время ишемии миокарда рассчитывалось как при первичных ЧКВ. В рамках исследования были проанализированы следующие показатели в структуре общего времени ишемии миокарда: время от начала болевого приступа до поступления пациента в стационар, время от поступления в стационар до выполнения ЧКВ (время "дверь-баллон"), время от начала болевого приступа до введения тромболитического препарата в случае использования фармако-инвазивной стратегии.

2.5 Методы статистического анализа

Анализ данных проводился с применением статистических программ SPSS 21.0 (SPSS Inc.), R4.2 (Vienna), Statistica ScoreCard и STATA 13.0. При описании результатов использовались различные статистические метрики, такие как среднее значение и стандартное отклонение для данных с нормальным распределением, а также медиана и интерквартильный размах [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] для данных с

асимметричным распределением. Чтобы оценить распределение количественных переменных, использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных переменных с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрический критерий Манна-Уитни использовался при ненормальном распределении. Для сравнения качественных переменных использовались точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Разница считалась статистически значимой, если $p < 0,05$.

Для проверки адекватности предсказания модели, разработанной для оценки вероятности летального исхода на госпитальном этапе, исходная выборка случайным образом была разделена на обучающую и тестовую в пропорции 70% и 30% соответственно. Для определения связи каждой из исследуемых переменных с летальностью, в обучающей выборке проводили унивариантный анализ. В качестве зависимой переменной был использован показатель летальности. В мультивариантной модели бинарной логистической регрессии были включены параметры, связанные с летальным исходом при унивариантном анализе. Предварительно с помощью коэффициентов корреляции Пирсона оценивалась линейная связь между предикторами. При значении более 0,35 предикторы определялись как линейно-связанные. В этих случаях в модель включался предиктор с наименьшим уровнем статистической значимости, определенной по результатам унивариантного анализа. Модель регрессии строилась методом обратного шага. В мультивариантную модель были включены следующие переменные: пол, возраст, курение, хроническая болезнь почек в анамнезе, локализация инфаркта миокарда, ишемическая болезнь сердца в анамнезе, количество баллов по шкале Syntax, класс острой сердечной недостаточности (по Killip), неуспешное ЧКВ, общее время ишемии миокарда, полная атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков, фибрилляция предсердий, гипергликемия, прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, прямая госпитализация в центр с возможностью проведения ЧКВ, использование стентов с антипролиферативным покрытием. ROC-анализ был использован для определения оптимальных пороговых значений для количественных переменных. Для показателя гликемии пороговые значения были определены отдельно для больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета в анамнезе. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При разработке шкалы риска госпитальной летальности

использовались все статистически значимые предикторы. При этом коэффициент регрессии на последнем шаге использовался для расчета баллов для каждой переменной. Чтобы рассчитать индивидуальный балл, использовали линейное преобразование соответствующего бета-коэффициента регрессии. В результате коэффициент регрессии делился на 0,838, что соответствовало наименьшему значению β (показателя гипергликемии), умножался на константу (2) и округлялся до ближайшего целого числа. Чтобы получить общий балл для пациента, суммировали баллы каждого показателя. Для проверки шкалы использовали тестовую выборку. ROC-анализ был использован для определения оптимального порогового балла и оценки прогностической значимости модели. Учитывались чувствительность, специфичность, площадь под кривой (AUC), а также положительные и отрицательные прогностические значимости. При выборе порогового значения использовали индекс Юдена, равный максимальной сумме чувствительности и специфичности. Для оценки разработанной шкалы в сравнении с шкалами GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI, всем пациентам были присвоены соответствующие баллы и построены ROC-кривые. Это сравнение было проведено в обучающей выборке.

Для сравнения трех групп по количественным показателям в зависимости от их распределения применяли критерий Краскела-Уоллиса, а также дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони. Унивариантная модель бинарной логистической регрессии была использована для определения оптимальных интервалов времени ишемии миокарда. Показатель летальности при этом использовался в качестве зависимой переменной. В итоге для сравнительного анализа были отобраны временные интервалы ишемии миокарда с наименьшим достигнутым уровнем статистической значимости.

Чтобы изучить, зависимость общего времени ишемии миокарда от времени догоспитальной задержки и времени «дверь-баллон», применяли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Исследование факторов, связанных с развитием выраженной острой сердечной недостаточности (Killip III-IV) проводилось с применением бинарной логистической регрессии. Зависимой переменной было развитие выраженной острой сердечной недостаточности (Killip III-IV). На первом этапе был проведен унивариантный анализ,

включающий клинические, лабораторные и ангиографические показатели. На втором этапе был проведен мультивариантный анализ, включающий переменные, которые имели статистически значимую связь с развитием выраженной острой сердечной недостаточности (Killip III-IV) по результатам унивариантного анализа.

Бинарная логистическая регрессия использовалась для определения независимых предикторов неуспешного ЧКВ. При этом зависимой бинарной переменной являлось неуспешное ЧКВ. На первом этапе проводили унивариантный анализ, в который были включены клинические, лабораторные и ангиографические показатели. На втором этапе проводили мультивариантный анализ, куда были включены переменные, статистически значимо ассоциирующиеся с развитием неуспешного ЧКВ по результатам унивариантного анализа.

Для определения факторов, влияющих на летальность по результатам отдаленного наблюдения применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Мейера с использованием F-критерия Кокса и логарифмического рангового теста. Для оценки пропорциональности риска проводили регрессионный анализ Кокса со стратификацией отдельно по каждому качественному показателю с графической оценкой (график «Log minus log») пропорциональности рисков, количественные переменные оценивали с помощью регрессии Кокса с зависящими от времени ковариатами. При отсутствии значимого взаимодействия предположение о пропорциональности риска соблюдалось.

Для уменьшения вероятности систематических ошибок при оценке результатов фармакоинвазивной стратегии и стратегии прямого стентирования инфаркт-связанной артерии был использован метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching). Для каждого пациента были определены индексы склонности методом многофакторной логистической регрессии, а затем на основании этих индексов были отобраны статистически сопоставимые пациенты с помощью метода «ближайшего соседа» 1:1 по клиническим и временным характеристикам. Установленный баланс между группами был подтвержден с помощью визуальной оценки, используя Love plot, Density plot и bal.tab функцию в пакете “cobalt”. Анализ исходов производился с помощью парных тестов, принимая во внимание составленную природу полученных данных. Для моделирования бинарного отклика использовалась генерализованная линейная модель (логистическая регрессия) с робастными оценками. Для моделирования непрерывного

отклика использовалась линейная модель. Для оценки надежности (робастности) наших находок, мы использовали тест Розенбаума для выявления неучтенной систематической ошибки (unmeasured bias).

Для создания шкалы оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») во время проведения ЧКВ применялась методика оценки кредитного риска. При этом исходная выборка случайным образом была разделена на две группы: обучающую и тестовую в соотношении 70% и 30% соответственно. Обучающая группа использовалась для построения модели, а тестовая группа была использована для оценки стабильности и точности предсказания модели. В качестве дихотомической зависимой переменной в модели было использовано развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Расчет скоринговых баллов выполняли по следующему алгоритму:

На первом этапе была оценена прогностическая сила независимых переменных в предсказании развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Для этого применяли два индекса: коэффициент Крамера (V) и информационная величина (IV). Были отобраны переменные, у которых значения каждого из индексов были равны, либо больше 0,1. В группе линейно-связанных переменных (коэффициент корреляции между отобранными переменными $> 0,3$), в модель включались наиболее клинически значимые переменные.

На втором этапе каждой независимой переменной был присвоен индекс, отражающий ее прогностическую силу. Для этого непрерывные переменные разбивались на категории с помощью метода Weight of Evidence (WoE). Этот показатель определяется как натуральный логарифм отношения процента наблюдений без событий к проценту наблюдений с событиями. Все переменные были разделены на 5 категорий на основе равных процентилей, и в каждой категории был рассчитан показатель WoE. Показатели WoE для каждой категории были проанализированы, и в ряде случаев соседние категории были объединены. Это проводилось для того, чтобы получить наибольшее различие между значениями WoE. Для категорий качественной переменной также был рассчитан показатель WoE. При этом в ряде случаев соседние категории также были объединены. В конечном итоге каждой входящей категории присваивалось уникальное значение WoE, отражающее её прогностическую способность.

На третьем этапе методом пошагового отбора строилась логистическая регрессия. В модель регрессии были включены рассчитанные для каждой из переменных значения WoE.

На четвертом этапе результаты логистической регрессии были преобразованы в баллы. Для расчета скоринговых баллов были использованы коэффициенты логистической регрессии и значения WOE для каждой категории переменной. После расчета скоринговых баллов, они были округлены до ближайшего целого числа в большую или меньшую сторону.

Для оценки прогностической точности модели и определения оптимального порогового значения, был использован ROC-анализ. При этом была рассчитана площадь под кривой (AUC), а также значения специфичности и чувствительности. Для проверки эффективности скоринговой карты, была использована тестовая выборка.

Калькулятор на основе скоринговой карты разрабатывался с использованием языка программирования C#.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ (БАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ) ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

3.1 Клинико-ангиографическая характеристика и результаты лечения пациентов в обучающей и тестовой выборках

Для создания прогностической шкалы были использованы данные 1649 последовательных больных острым ИМпST, которые были включены в «Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST» [19]. Клиническая и ангиографическая характеристики пациентов обучающей и тестовой выборок, представлены в таблице 1. При этом в обучающую выборку было включено 1150 (70%) больных, а в тестовую - 499 (30%) пациентов.

Таблица 1. Клинико-ангиографическая характеристика пациентов обучающей и тестовой выборок

Показатель	Всего (n=1649)	Обучающая выборка (n=1150)	Тестовая выборка (n=499)
Возраст, лет	59,6±11,6	59,8±11,6	59,2±11,5
Мужской пол	1210 (73,4)	844 (73,4)	366 (73,3)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,0±5,2	29,1±5,2	28,9±5,0
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	8,7±3,7	8,7±3,7	8,6±3,7
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л	8,5±3,3	8,5±3,3	8,6±3,3
Курение	597 (36,2)	418 (36,4)	179 (35,9)
ИБС в анамнезе	559 (33,9)	376 (32,7)	183 (36,7)
Дислипидемия	1426 (86,5)	994 (86,4)	432 (86,6)

ЧКВ в анамнезе		161 (9,8)	111 (9,7)	50 (10)
КШ в анамнезе		9 (0,5)	5 (0,4)	4 (0,8)
СД в анамнезе		292 (17,7)	200 (17,4)	92 (18,4)
ИМ в анамнезе		276 (16,7)	185 (16,1)	91 (18,2)
АГ в анамнезе		1324 (80,3)	923 (80,3)	401 (80,4)
ОНМК в анамнезе		111 (6,8)	82 (7,7)	29 (5,8)
Хроническая болезнь почек		156 (9,5)	114 (9,9)	42 (8,4)
Тромболизис на догоспитальном этапе		316 (19,2)	209 (18,2)	107 (21,4)
Многососудистое поражение коронарного русла		443 (26,9)	304 (26,5)	139 (27,9)
Количество баллов по шкале Syntax		14,5 [5;20,5]	14,5 [5;20,5]	14,5 [5;21,5]
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		1040 (63,2)	744 (64,8)	296 (59,4)
Локализация инфаркт- связанной артерии	Ствол левой коронарной артерии	21 (1,3)	18 (1,6)	3 (0,6)
	Передняя межжелудочковая артерия	750 (45,6)	535 (46,6)	215 (43,2)
	Правая коронарная артерия	628 (38,2)	430 (37,5)	198 (39,8)
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	200 (12,2)	142 (12,4)	58 (11,6)
	Диагональные ветви	23 (1,4)	17 (1,5)	6 (1,2)
	Ветви тупого края	34 (2,1)	18 (1,6)	16 (3,2)
	Интермедиарная артерия	17 (1,0)	13 (1,1)	4 (0,8)
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии		863 (54,9)	609 (55,6)	254 (53,4)

Трансрадиальный доступ		512 (31,0)	349 (30,3)	163 (32,7)
Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты	< 180	942 (57,1)	672 (58,4)	270 (54,1)
	$\geq 180 \leq 360$	367 (22,3)	253 (22,0)	114 (22,8)
	> 360	340 (20,6)	225 (19,6)	115 (23)
Общее время ишемии миокарда, минуты	< 180	603 (36,6)	442 (38,4)	161 (32,3)
	$\geq 180 \leq 360$	530 (32,1)	356 (31,0)	174 (34,9)
	> 360	516 (31,3)	352 (30,6)	164 (32,9)
Передняя локализация инфаркта миокарда		769 (46,6)	537 (46,7)	232 (46,5)
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	Killip I-II	1544 (85,4)	1070 (93,1)	474 (95,0)
	Killip III-IV	105 (6,4)	807 (7,0)	25 (5,0)

В процессе анализа клинических и ангиографических данных было отмечено, что большинство пациентов, включенных в исследование, были мужчинами. При этом у больных обеих выборок определялась избыточная масса тела, повышенный уровень гликемии при поступлении. У каждого пятого пациента применялась фармакоинвазивная стратегия лечения. В обеих группах определялась высокая частота встречаемости дислипидемии и артериальной гипертензии в анамнезе. Многососудистое поражение коронарного русла было выявлено у трети пациентов. Наиболее часто инфаркт-связанной являлась передняя межжелудочковая артерия.

Госпитальные результаты лечения пациентов в обучающей и тестовой выборках представлены в таблице 2.

Таблица 2. Госпитальные результаты лечения пациентов в обучающей и тестовой выборках

Показатель	Всего (n=1649)	Обучающая выборка (n=1150)	Тестовая выборка (n=499)
Неуспешное ЧКВ	155 (9,4)	107 (9,3)	48 (9,6)
Развитие феномена «no-reflow»	114 (6,9)	80 (7,0)	34 (6,8)
Летальность	84 (5,1)	58 (5,0)	26 (5,2)
Тромбоз стента	22 (1,3)	17 (1,5)	5 (1)
Рецидив ИМ	32 (1,9)	23 (2,0)	9 (1,8)
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	113 (6,9)	77 (6,7)	36 (7,2)
Инсульт	4 (0,2)	2 (0,2)	2 (0,4)
Осложнения в месте пункции	80 (4,9)	58 (5,0)	22 (4,4)
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	47 [42;51]	47 [42;51]	47 [42;51]
Размер асинергии ЛЖ, %	35 [20;40]	35 [20;40]	35 [20;40]

При анализе результатов было определено, что частота ангиографического успеха в обеих группах составила более 90%. Госпитальная летальность в обучающей выборке составила 5,0% (58 пациентов), в тестовой выборке – 5,2% (26 пациентов).

3.2 Анализ предикторов летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST на госпитальном этапе

На первом этапе исследования с использованием унивариантного анализа было оценено 123 клинических, ангиографических и лабораторных показателя, потенциально связанных с госпитальной летальностью. Далее по результатам унивариантного анализа в мультивариантную модель бинарной логистической регрессии было включено 20 показателей. Результаты унивариантного и мультивариантного анализов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты унивариантного и мультивариантного анализов

Фактор	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Возраст ≥ 65 лет	5,32 (2,98-9,48)	<0,001	5,73 (2,76-11,9)	<0,001
Женский пол	3,17 (1,86-5,40)	<0,001		
Курение	0,23 (0,10-0,51)	<0,001		
ИБС в анамнезе	3,35 (1,95-5,76)	<0,001		
ХБП в анамнезе	2,53 (1,30-4,93)	0,006		
ИМ в анамнезе	1,71 (1,09-3,20)	0,040		
Передняя локализация инфаркта миокарда	1,66 (1,10-2,84)	0,046	2,32 (1,17-4,58)	0,015
Полная АВ-блокада	3,95 (1,58-9,88)	0,003		
Фибрилляция предсердий	2,49 (1,18-5,27)	0,017		
Фибрилляция желудочков	3,34 (1,56-7,13)	0,002		
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	14,28 (7,95-25,67)	<0,001	9,32 (4,45-19,6)	<0,001
Общее время ишемии миокарда ≥ 180 минут	3,14 (1,57-6,28)	0,001	4,07 (1,48-11,2)	0,006
Прямая госпитализация в центр, где выполняются ЧКВ	2,89 (1,07-5,12)	0,025		
Количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 16	4,05 (2,32-7,07)	<0,001	3,03 (1,55-5,93)	0,001

Неуспешное ЧКВ	8,58 (4,86-15,15)	<0,001	4,87 (2,27-10,5)	<0,001
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	0,47 (0,26-0,85)	0,012		
Использованием стентов с антипролиферативным покрытием	0,45 (0,23-0,88)	0,018		
Гипергликемия при поступлении*	3,73 (2,09-6,65)	<0,001	2,31 (1,15-4,66)	0,019
Содержание нейтрофилов $\geq 8,18 \cdot 10^9/\text{л}$	1,11 (1,03-1,19)	0,005		
Уровень гемоглобина $>140 \text{ г/л}$	0,61 (0,36-0,93)	0,045		
Примечания: * - гипергликемия определялась при уровне гликемии при поступлении $\geq 7,78 \text{ ммоль/л}$ у пациентов без сахарного диабета в анамнезе; $\geq 14,35 \text{ ммоль/л}$ у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе.				

В результате мультивариантного анализа были выявлены семь предикторов госпитальной летальности. К ним относятся: возраст ≥ 65 лет, передняя локализация инфаркта миокарда, острая сердечная недостаточность по классификации Killip III-IV, общее время ишемии миокарда ≥ 180 минут, количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 16 , неуспешное ЧКВ, уровень гликемии при поступлении $\geq 7,78 \text{ ммоль/л}$ для пациентов без сахарного диабета в анамнезе и $\geq 14,35 \text{ ммоль/л}$ для пациентов с сахарным диабетом в анамнезе.

3.3 Создание бальной системы (шкалы) и оценка ее эффективности

Для создания бальной системы (шкалы) оценки риска летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпСТ использовались все предикторы,

определенные по результатам мультивариантного анализа. Полученные β -коэффициенты для каждого из предикторов и рассчитанные на их основе индивидуальные баллы представлены в таблице 4.

Таблица 4. β -коэффициенты предикторов и рассчитанные индивидуальные баллы

Предиктор	β -коэффициент	Индивидуальный балл
Возраст ≥ 65 лет	1,746	4
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	2,233	5
Общее время ишемии миокарда ≥ 180 минут	1,403	3
Передняя локализация инфаркта миокарда	0,842	2
Неуспешное ЧКВ	1,584	4
Количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 16	1,109	3
Гипергликемия при поступлении*	0,838	2
Примечания: * - гипергликемия определялась при уровне гликемии при поступлении $\geq 7,78$ ммоль/л у пациентов без сахарного диабета в анамнезе; $\geq 14,35$ ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе.		

По результатам анализа наибольший индивидуальный балл (5) был присвоен предиктору «острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip». Так же существенный вклад (4 балла) в увеличение риска летальности внесли такие предикторы как «возраст ≥ 65 лет» и «неуспешное ЧКВ».

Бальная система ранжирована в диапазоне от 0 до 23 баллов. Для определения уровня риска госпитальной летальности был определен пороговый уровень равный 10 баллам. Таким образом, пациенты, набравшие менее 10 баллов, относятся к группе с низким риском госпитальной летальности, тогда как пациенты, набравшие 10 баллов и более, находятся в группе высокого риска госпитальной летальности (таблица 5).

Таблица 5. Чувствительность и специфичность для каждого значения суммы индивидуальных баллов в оценке риска госпитальной летальности в тестовой выборке

Балл шкалы	Летальность n (%)	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая значимость	Отрицательная прогностическая значимость
2	0	100	5,1	5,5	100
3	0	100	14,8	6,1	100
4	1(1,3)	100	28,8	7,2	100
5	1(0,4)	96,2	32,2	7,2	99,3
6	1(1,1)	96,2	48,1	9,3	99,6
7	1(1,7)	96,2	55,7	10,7	99,6
8	0	96,2	69,1	14,6	99,7
9	6(4,4)	96,2	75,4	17,7	99,7
10	5(6,8)	96,2	83,3	24,0	99,7
11	8(12,1)	84,6	88,1	28,2	99,0
12	7(10,3)	73,1	91,7	32,8	98,4
13	2(12,5)	65,4	94,5	39,5	98,0
14	11(19,6)	61,5	94,5	38,1	97,8
15	6(24,0)	42,3	96,8	42,3	96,8
16	13(59,1)	38,5	97,7	47,6	96,6
17	5(55,6)	26,9	98,5	50,0	96,1
18	10(55,6)	15,4	98,7	40,0	95,5
19	3(50,0)	7,7	99,6	50,0	95,1
20	1(100,0)	-	100	100,0	94,8

Результаты анализа в обучающей выборке продемонстрировали чувствительность 81%, специфичность 80,6%. Площадь под кривой (AUC) составила - 0,902 (95% ДИ 0,87-0,94). Тестовая выборка использовалась для оценки разработанной шкалы. В результате чувствительность составила 96,2%, специфичность - 83,3%, а площадь под кривой (AUC) составила 0,924 (95% ДИ 0,87-0,98) (рисунок 9).

Таким образом, разработанная бальной системы (шкалы) является эффективным инструментом прогнозирования летальности на госпитальном этапе.

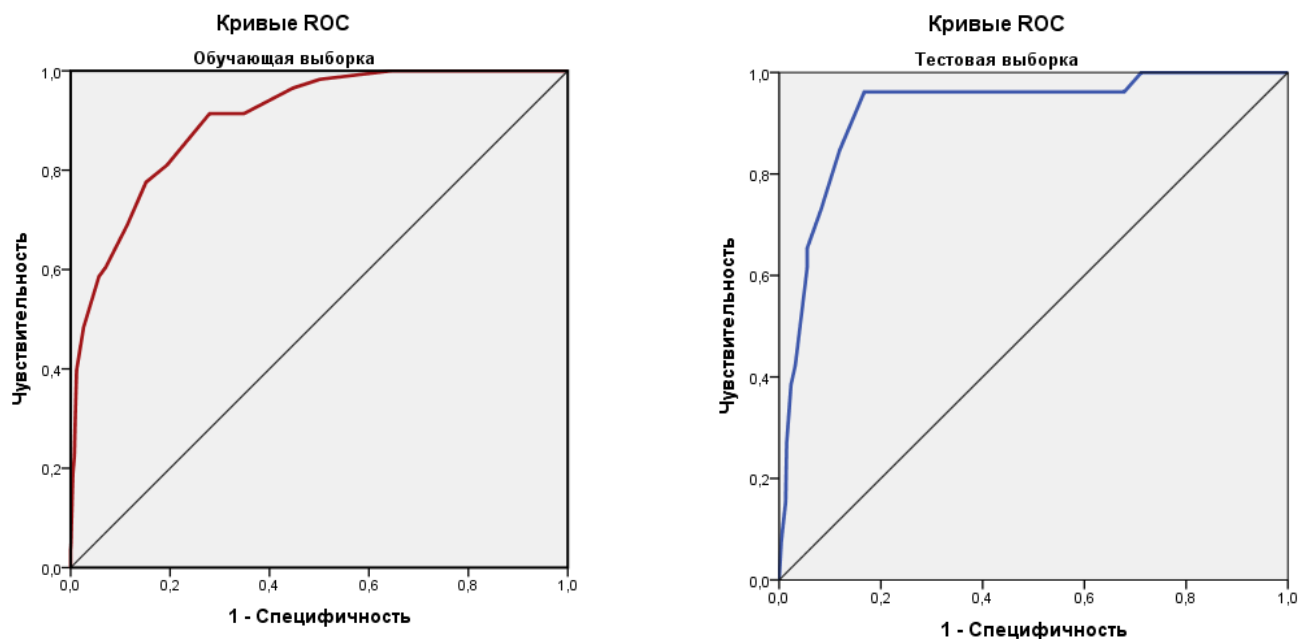


Рисунок 9. ROC-анализ в обучающей и тестовой выборках

3.4 Сравнение разработанной бальной системы (шкалы) с наиболее распространенными прогностическими шкалами оценки госпитальной летальности

Сравнение разработанной бальной системы (шкалы) проводили с наиболее распространенными на сегодняшний день прогностическими шкалами оценки летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ, такими как GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI. Для этого всем больным присваивались соответствующие баллы, после чего были построены ROC-кривые (рисунок 10).

Площадь под кривой (AUC) была определена для каждой шкалы в соответствии с результатами анализа. Для шкалы GRACE она составила 0,853 (95% ДИ 0,80-0,91), для шкалы TIMI - 0,876 (95% ДИ 0,84-0,91), для шкалы CADILLAC – 0,867 (95% ДИ 0,81-0,93), для шкалы PAMI – 0,827 (95% ДИ 0,78-0,87).

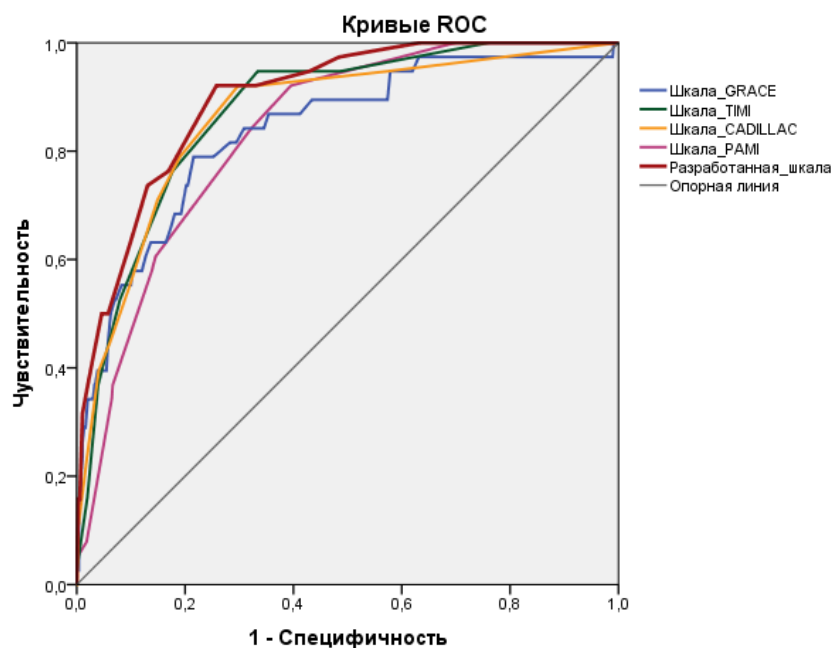


Рисунок 10. ROC-кривые разработанной шкалы и шкал GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI

Таким образом, все проанализированные шкалы (GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI) характеризуются очень хорошей дискриминационной способностью (согласно экспертной шкале значений AUC) в отношении прогнозирования госпитальной летальности. При этом разработанная в рамках настоящего исследования шкала (бальная система) соответствовала отличному качеству модели (площадь под кривой (AUC) $>0,9$ в обучающей и тестовой выборках).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ПРЕДИКТОРОВ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

4.1 Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

4.1.1 Определение пороговых значений общего времени ишемии миокарда, ассоциирующиеся с госпитальной летальностью

На данном этапе исследования были определены пороговые значения общего времени ишемии миокарда, ассоциирующиеся с госпитальной летальностью. Для этого различные временные интервалы от возникновения болевого синдрома до реваскуляризации оценивали по рассчитанным с помощью бинарной логистической регрессии отношениям шансов летального исхода. Результаты анализа представлены на рисунке 11.

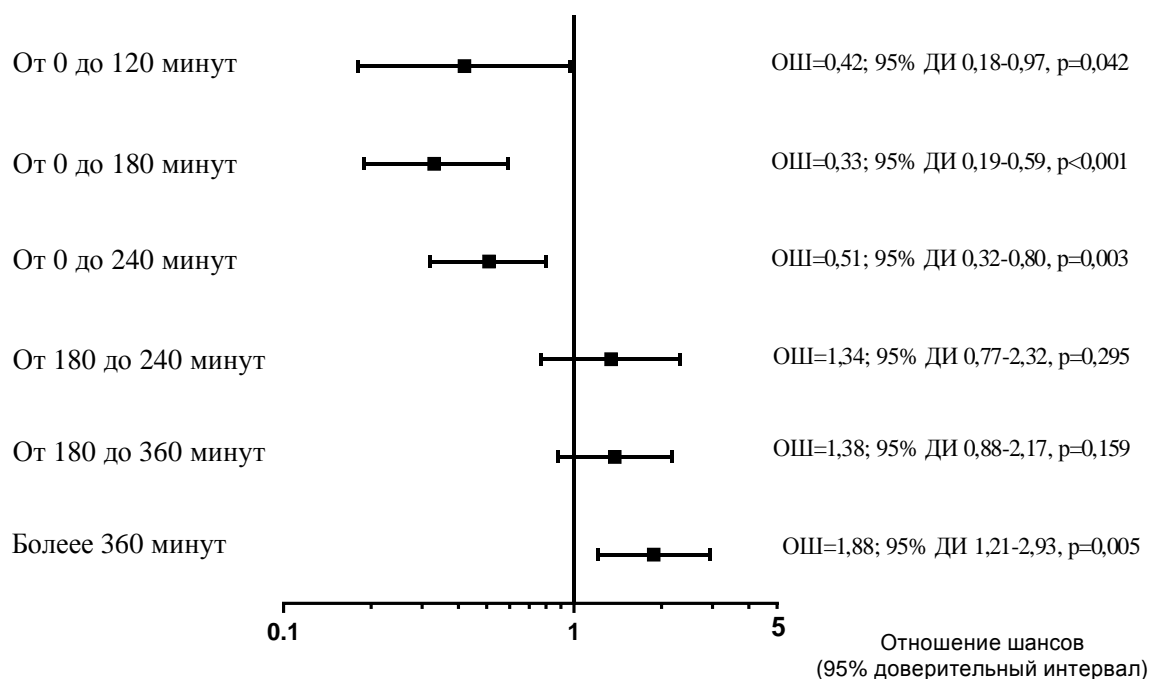


Рисунок 11. Взаимосвязь различных интервалов времени от возникновения болевого синдрома до реваскуляризации и госпитальной летальности

По результатам анализа, наименьший уровень статистической значимости, ассоциирующийся со снижением госпитальной летальности, определялся при общем времени ишемии миокарда от 0 до 180 минут. При этом увеличение продолжительности

ишемии миокарда более 360 минут ассоциировалось со статистически значимым ростом госпитальной летальности на 88%. Учитывая полученные данные для комплексной оценки влияния продолжительности ишемии миокарда на показатели летальности были сформированы 3 группы пациентов. Первая группа состояла из пациентов с общим временем ишемии миокарда не более 180 минут, вторая группа включала больных с продолжительностью ишемии от 180 до 360 минут, в третью группу вошли пациенты, у кого общее время ишемии миокарда превышало 360 минут.

4.1.2 Госпитальные результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при различной продолжительности общего времени ишемии миокарда

Согласно результатам исследования, наибольшее количество пациентов (604 36,6%) составило группу, в которой общее время ишемии миокарда не превышало 180 минут. Количество пациентов в группе 2 (от 180 до 360 минут) составило 531 (32,2%), а в группе 3 (более 360 минут) - 514 (31,2%). В таблице 6 представлены клинические и ангиографические характеристики больных. В первой группе пациентов в сравнении со второй и третьей группами чаще встречались мужчины. Кроме того, пациенты в группах с меньшим временем ишемии миокарда были моложе. При межгрупповом сравнении не было выявлено статистически значимых различий по основным факторам риска ИБС и частоте сопутствующих заболеваний. В группах, где общее время ишемии миокарда было больше, реже встречались пациенты, напрямую госпитализированные в центр, где проводятся ЧКВ. При сравнении ангиографической характеристики между группами не определялось различий по локализации инфаркт-связанной артерии. У пациентов с продолжительностью ишемии миокарда до 180 минут, тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax было статистически значимо выше в сравнении с пациентами, где общее время ишемии миокарда было больше 360 минут. В группе пациентов с длительностью ишемии более 360 минут чаще использовался трансрадиальный доступ при выполнении ЧКВ в сравнении с первой и второй группами. В первой группе пациентов чаще выполнялся догоспитальный тромболизис, при этом реже определялся выраженный тромбоз инфаркт-связанной артерии (TTG 4-5).

Таблица 6. Клинико-ангиографическая характеристика групп в зависимости от продолжительности общего времени ишемии миокарда

Показатель	Общее время ишемии миокарда до 180 минут (n=604)	Общее время ишемии миокарда от 180 до 360 минут (n=531)	Общее время ишемии миокарда более 360 минут (n=514)	p
	I	II	III	
Возраст, годы	57 [51;65]	59,5 [52;67]	61 [53;71,3]	$P_{I-II}=0,021$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=0,012$
Мужской пол	489 (81,1)	367 (69)	354 (68,9)	$P_{I-II}<0,001$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=1,000$
Курение	254 (42,1)	186 (33,0)	157 (30,5)	$P_{I-II}=0,042$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=0,369$
Ожирение	212 (35,2)	206 (38,8)	206 (40,3)	$P_{I-II}=0,615$ $P_{I-III}=0,231$ $P_{II-III}=1,000$
ИБС в анамнезе	187 (31)	180 (33,8)	192 (37,4)	$P_{I-II}=0,930$ $P_{I-III}=0,078$ $P_{II-III}=0,705$
ЧКВ в анамнезе	68 (11,3)	46 (8,6)	47 (9,1)	$P_{I-II}=0,423$ $P_{I-III}=0,726$ $P_{II-III}=1,000$
КШ в анамнезе	3 (0,5)	3 (0,6)	3 (0,6)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=1,000$

Сахарный диабет в анамнезе		87 (14,4)	95 (17,9)	113 (22)	$P_{I-II}=0,348$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=0,285$
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л		7,7 [6,4;9,4]	7,8 [6,4;9,8]	7,6 [6,2;9,5]	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=0,981$
Артериальная гипертония в анамнезе		466 (77,3)	437 (82,1)	421 (81,9)	$P_{I-II}=0,126$ $P_{I-III}=0,171$ $P_{II-III}=1,000$
Хроническая болезнь почек		34 (5,6)	46 (8,6)	76 (14,8)	$P_{I-II}=0,144$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=0,006$
ИМ в анамнезе		107 (17,7)	74 (13,9)	95 (18,5)	$P_{I-II}=0,234$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=0,135$
Хроническая обструктивная болезнь легких		45 (7,5)	41 (7,7)	47 (9,1)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=0,924$ $P_{II-III}=1,000$
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	550 (91,2)	479 (90,0)	447 (87,0)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=0,066$ $P_{II-III}=0,351$
	II	25 (4,1)	20 (3,8)	23 (4,5)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=1,000$
	III	8 (1,3)	13 (2,4)	24 (4,7)	$P_{I-II}=0,489$ $P_{I-III}=0,003$ $P_{II-III}=0,153$
	IV	20 (3,3)	20 (3,8)	20 (3,9)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=1,000$
Желудочковые нарушения		69 (11,4)	51 (9,6)	40 (7,8)	$P_{I-II}=0,930$

ритма					$P_{I-III}=0,120$ $P_{II-III}=0,903$
Полная атриовентрикулярная блокада		23 (3,8)	19 (3,6)	12 (2,3)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=0,471$ $P_{II-III}=0,714$
Фибрилляция предсердий		47 (7,8)	31 (5,8)	41 (8)	$P_{I-II}=0,573$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=0,510$
Медиана времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты		85 [60; 110]	155 [120; 215]	360 [295,5; 600]	$P_{I-II}<0,001$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}<0,001$
Медиана времени «дверь- баллон», минуты		60 [45; 90]	75 [55; 120]	95 [65; 229]	$P_{I-II}<0,001$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}<0,001$
Медиана времени от начала болевого синдрома до введения тромболитика*, минуты		75 [55; 120]	180 [92,5; 239,5]	240 [71,3; 446,3]	$P_{I-II}<0,001$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=1,000$
Медиана общего времени ишемии миокарда, минуты		125 [95; 150]	239,5 [205; 280,8]	727,5 [463,8; 1500]	$P_{I-II}<0,001$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}<0,001$
Прямая госпитализация (самообращение/служба СМП)		578 (95,9)	496 (93,2)	423 (82,3)	$P_{I-II}<0,153$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}<0,001$
Локализация инфаркт- связанной артерии	ствол ЛКА	6 (1)	5 (0,9)	8 (1,6)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=1,000$
	ПМЖА	281 (46,6)	233 (44)	232 (45,1)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=1,000$ $P_{II-III}=1,000$

	ОВ ЛКА	65 (10,8)	76 (14,4)	61 (11,9)	$P_{I-II} = 0,204$ $P_{I-III} = 1,000$ $P_{II-III} = 0,696$
	ПКА	237 (39,3)	198 (37,4)	197 (38,3)	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} = 1,000$ $P_{II-III} = 1,000$
	артерии второго порядка	22 (3,6)	25 (4,7)	27 (5,3)	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} = 0,576$ $P_{II-III} = 1,000$
Количество баллов по шкале SYNTAX		13,5±8,3	14,3±8,1	15,0±9,0	$P_{I-II} = 0,183$ $P_{I-III} = 0,048$ $P_{II-III} = 1,000$
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		313 (51,9)	362 (68,4)	365 (71)	$P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-III} < 0,001$ $P_{II-III} = 1,000$
Использование стентов с лекарственным покрытием		240 (41,7)	203 (40,4)	200 (40,8)	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} = 1,000$ $P_{II-III} = 1,000$
Трансрадиальный доступ		389 (64,5)	349 (65,6)	399 (77,6)	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} < 0,001$ $P_{II-III} < 0,001$
Тромболизис на догоспитальном этапе		177 (29,4)	81 (15,2)	58 (11,3)	$P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-III} < 0,001$ $P_{II-III} = 0,219$
<i>Примечание:</i> * - в случае использования фармако-инвазивной стратегии (n=316)					

В процессе анализа результатов госпитального лечения (таблица 7), было выявлено, что ангиографический успех чаще достигался у пациентов с длительностью ишемии миокарда до 180 минут в сравнении с теми, у кого продолжительность ишемии миокарда была более 360 минут. При этом феномен «no-reflow» развивался чаще группе пациентов, где продолжительность ишемии была более 360 минут в сравнении с пациентами с длительностью ишемии от 180 до 360 минут и больными с длительностью

ишемии до 180 минут. Летальность в группе пациентов с длительностью ишемии менее 180 минут была ниже в сравнении с другими группами. Также у них была выше фракция выброса левого желудочка, ниже размер асинергии миокарда, реже развивалась аневризма левого желудочка и определялся разрыв миокарда левого желудочка. Различий по частоте летальности между пациентами с продолжительностью ишемии миокарда от 180 до 360 минут и более 360 минут не определялось. Основные неблагоприятные кардиальные события (MACE) чаще развивались в группе пациентов с длительностью ишемии миокарда менее 180 минут, в сравнении с пациентами, где длительность ишемии миокарда было больше 360 минут.

Таблица 7. Госпитальные результаты лечения при различном общем времени ишемии миокарда

Показатель	Общее время ишемии миокарда до 180 минут (n=604)	Общее время ишемии миокарда от 180 до 360 минут (n=531)	Общее время ишемии миокарда более 360 минут (n=514)	p
Количество дней госпитализации	11 [9;14]	11 [10;13]	11 [10;13]	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=0,822$ $P_{II-III}=0,462$
Ангиографический успех	567 (94)	486 (91,4)	451 (87,7)	$P_{I-II}=0,147$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=0,213$
Феномен «no-reflow»	27 (4,5)	28 (5,3)	50 (9,7)	$P_{I-II}=1,000$ $P_{I-III}=0,003$ $P_{II-III}=0,015$
Летальность	14 (2,3)	33 (6,2)	37 (7,2)	$P_{I-II}=0,003$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=1,000$
Тромбоз стента	4 (0,7)	8 (1,5)	10 (1,9)	$P_{I-II}=0,501$ $P_{I-III}=0,165$

				$P_{II-III} = 1,000$
Рецидив ИМ	10 (1,7)	6 (1,1)	10 (1,9)	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} = 1,000$ $P_{II-III} = 0,843$
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	25 (4,1)	39 (7,3)	49 (9,5)	$P_{I-II} = 0,060$ $P_{I-III} < 0,001$ $P_{II-III} = 0,600$
Инсульт	2 (0,3)	2 (0,4)	-	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} = 0,573$ $P_{II-III} = 0,492$
Острая постинфарктная аневризма	28 (4,6)	40 (7,5)	37 (7,2)	$P_{I-II} = 0,120$ $P_{I-III} = 0,204$ $P_{II-III} = 1,000$
Разрыв миокарда	-	8 (1,5)	6 (1,2)	$P_{I-II} = 0,006$ $P_{I-III} = 0,027$ $P_{II-III} = 1,000$
Перикардит	4 (0,7)	4 (0,8)	1 (0,2)	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} = 1,000$ $P_{II-III} = 1,000$
Тромбэндокардит	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	$P_{I-II} = 1,000$ $P_{I-III} = 1,000$ $P_{II-III} = 1,000$
Осложнения в месте пункции	37 (6,1)	21 (3,9)	22 (4,3)	$P_{I-II} = 0,483$ $P_{I-III} = 0,621$ $P_{II-III} = 1,000$
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	48 [43; 52]	46 [42; 49]	46 [41; 51]	$P_{I-II} = 0,006$ $P_{I-III} = 0,048$ $P_{II-III} = 1,000$
Размер асинергии ЛЖ	25 [20; 40]	30 [20; 40]	30 [20; 40]	$P_{I-II} = 0,141$ $P_{I-III} = 0,045$ $P_{II-III} = 1,000$

С использованием унивариантного анализа было оценено 123 клинических, ангиографических и лабораторных показателя, потенциально связанных с развитием основных неблагоприятных кардиальных осложнений МАСЕ. Далее по результатам унивариантного анализа в мультивариантную модель бинарной логистической регрессии было включено 20 показателей. Результаты унивариантного и мультивариантного анализов представлены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты унивариантного и мультивариантного анализов

Фактор	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Возраст, лет	1,06 (1,04-1,08)	<0,001	1,06 (1,03-1,08)	<0,001
Женский пол	2,16 (1,46-3,20)	<0,001		
Курение	0,38 (0,23-0,62)	<0,001		
ИБС в анамнезе	2,45 (1,67-3,59)	<0,001		
ХБП в анамнезе	1,92 (1,13-3,27)	0,017		
ИМ в анамнезе	1,71 (1,09-2,68)	0,019		
Передняя локализация инфаркта миокарда	1,73 (1,17-2,55)	0,006	1,96 (1,22-3,14)	0,005
Полная АВ-блокада	3,29 (1,61-6,73)	0,001		
Фибрилляция предсердий	2,69 (1,56-4,63)	<0,001		
Фибрилляция желудочков	7,59 (4,75-12,1)	<0,001	5,45 (2,92-10,2)	<0,001
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	9,37 (5,91-14,8)	<0,001	3,60 (1,99-6,53)	<0,001
Общее время ишемии миокарда \geq 180 минут	2,12 (1,5735-3,35)	0,001	1,82 (1,03-3,23)	0,040
Количество баллов по	1,06 (1,04-1,09)	<0,001	1,04 (1,01-0,06)	0,006

шкале SYNTAX				
Неуспешное ЧКВ	8,03 (5,27-12,2)	<0,001	5,69 (3,31-9,78)	<0,001
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	0,43 (0,28-0,66)	<0,001		
Использованием стентов с антипролиферативным покрытием	0,59 (0,38-0,92)	0,020		
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	1,11 (1,07-1,15)	<0,001		
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л	1,09 (1,04-1,15)	0,001	1,11 (1,04-1,18)	0,003
Уровень гемоглобина, г/л	0,98 (0,97-0,99)	<0,001	0,98 (0,97- 0,995)	0,007

По результатам мультивариантного анализа было определено 9 независимых предикторов развития основных неблагоприятных кардиальных осложнений (MACE) на госпитальном этапе. Следует подчеркнуть, что общее время ишемии миокарда более 180 минут по данным анализа являлось независимым предиктором развития событий MACE на госпитальном этапе.

Результаты корреляционного анализа (рисунок 12 А) показали сильную прямую связь между общим временем ишемии миокарда и временем от начала болевого синдрома до госпитализации ($r=0,759$; $p<0,001$). Слабая корреляционная связь ($r=0,264$; $p<0,001$) была выявлена между временем «двери-баллон» и общим временем ишемии миокарда (рисунок 12 Б).

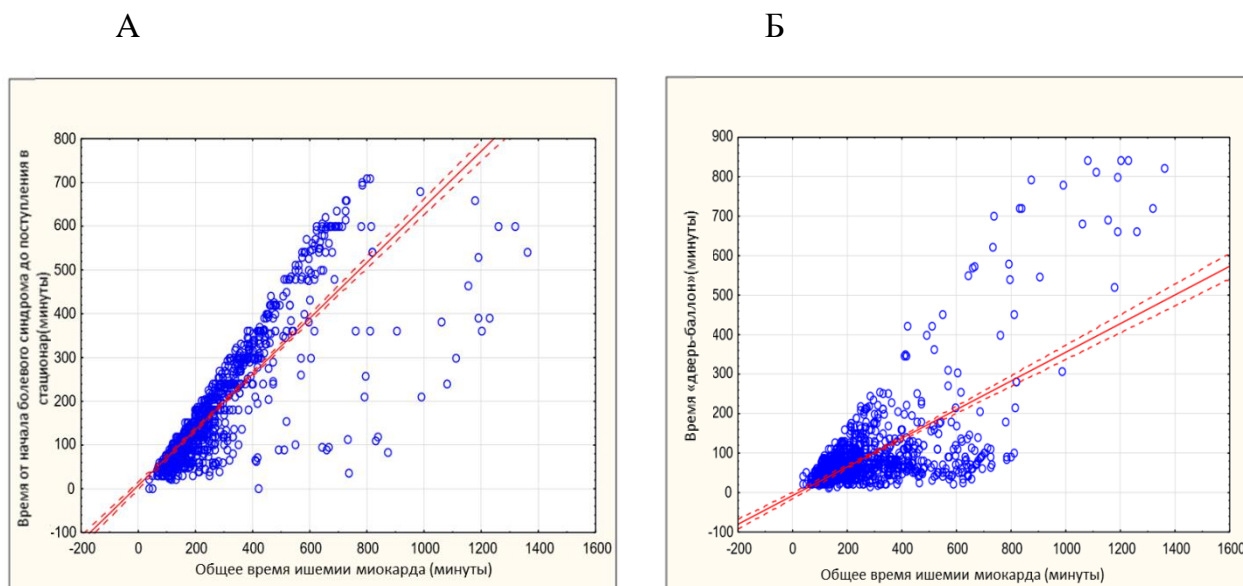


Рисунок 12. Результаты корреляционного анализа общего времени ишемии миокарда и времени от возникновения болевого синдрома до госпитализации (А); общего времени ишемии миокарда и времени «дверь-баллон» (Б)

Таким образом, результаты исследования показали, что длительность ишемии миокарда более 180 минут была связана с увеличением частоты госпитальной летальности и возникновением основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE). Увеличение частоты возникновения феномена «no-reflow» ассоциировалось с увеличением длительности ишемии миокарда более 360 минут. При этом вклад времени догоспитальной задержки в общее время ишемии миокарда превышал вклад времени «дверь - баллон». Общее время ишемии миокарда имело сильную корреляционную связь с длительностью догоспитальной задержки.

4.1.3 Влияние времени от поступления в стационар до реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии (время «дверь-баллон») на результаты лечения в зависимости от длительности догоспитальной задержки

В настоящем фрагменте работы проведена оценка влияния времени от госпитализации до проведения реканализации инфаркт-связанной артерии («дверь-баллон») в зависимости от длительности догоспитальной задержки.

Для оценки влияния времени от госпитализации до проведения реканализации инфаркт-связанной артерии («дверь-баллон») в зависимости от длительности догоспитальной задержки, в анализ было включено 1333 пациента, у которых

выполнялись первичные ЧКВ. В первую группу вошли 574 (43,1%) пациентов у которых время от возникновения болевого синдрома до поступления в стационар было ≤ 120 минут, вторую группу 759 (56,9%) больных у которых время догоспитальной задержки превышало 120 минут. В каждой группе был проведен анализ результатов лечения в зависимости от значения временного интервала «дверь-баллон».

Основные клиничко-демографические характеристики групп были сопоставлены (таблица 9). В группе с догоспитальной задержкой ≤ 120 минут, при увеличении времени «дверь-баллон» более 60 минут, чаще определялись пациенты с кардиогенным шоком. Больные в группе с длительностью догоспитальной задержки > 120 минут и временем «дверь-баллон» ≤ 60 минут были моложе, у них чаще не определялось клинических признаков острой сердечной недостаточности (Killip I).

Таблица 9. Клиническая характеристика пациентов при различных значениях времени «дверь-баллон» в зависимости от длительности догоспитальной задержки

Показатели	Длительность догоспитальной задержки ≤ 120 минут (n=574)		p	Длительность догоспитальной задержки > 120 минут (n=759)		p
	Время «дверь-баллон» ≤ 60 минут (n = 309)	Время «дверь-баллон» > 60 минут (n = 265)		Время «дверь-баллон» ≤ 60 минут (n = 333)	Время «дверь-баллон» > 60 минут (n = 426)	
Возраст, годы	57,9 \pm 10,3	59,3 \pm 11,7	0,144	59,9 \pm 12,2	62,2 \pm 12,2	0,020
Мужской пол	248 (80,3)	198 (74,7)	0,112	230 (69,1)	280 (65,7)	0,331
Курение	124 (40,1)	103 (38,9)	0,786	102 (30,6)	134 (31,5)	0,808
Ожирение	113 (36,6)	84 (31,7)	0,220	136 (40,8)	171 (40,4)	0,908
ИБС в анамнезе	100 (32,4)	104 (39,2)	0,086	120 (36)	154 (36,2)	0,974
ЧКВ в анамнезе	35 (11,3)	32 (12,1)	0,781	27 (8,1)	36 (8,5)	0,865
КШ в анамнезе	2 (0,6)	2 (0,8)	1,000	1 (0,3)	2 (0,5)	1,000

Сахарный диабет в анамнезе		50 (16,2)	40 (15,1)	0,721	66 (19,8)	88 (20,7)	0,776
Инсулинотерапия при сахарном диабете		23 (7,4)	11 (4,2)	0,071	22 (6,6)	30 (7,0)	0,961
Уровень глюкозы при поступлении (ммоль/л)		8,5±3,3	8,8±3,6	0,329	8,7±3,7	8,7±4,2	0,210
Артериальная гипертония в анамнезе		245 (79,3)	217 (81,9)	0,433	271 (81,4)	356 (83,6)	0,430
Хроническая болезнь почек в анамнезе		17 (5,5)	22 (8,3)	0,184	37 (1,1)	63 (14,8)	0,137
ИМ в анамнезе		52 (16,8)	52 (19,6)	0,386	51 (15,3)	71 (16,7)	0,615
Хроническая обструктивная болезнь легких		23 (7,4)	18 (6,8)	0,763	23 (6,9)	38 (8,9)	0,311
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	281 (90,9)	228 (86)	0,065	305 (91,6)	371 (87,1)	0,049
	II	15 (4,9)	12 (4,5)	0,854	12 (3,6)	17 (4,0)	0,783
	III	4 (1,3)	5 (1,9)	0,739	8 (2,4)	21 (4,9)	0,072
	IV	9 (2,9)	20 (7,5)	0,011	8 (2,4)	17 (4,0)	0,224
Желудочковые нарушения ритма		37 (12)	39 (14,7)	0,334	24 (7,2)	34 (8,0)	0,690

Полная атриовентрикулярная блокада	11 (3,6)	15 (5,7)	0,228	8 (2,4)	12 (2,8)	0,724
Фибрилляция предсердий	31 (10)	21 (7,9)	0,380	21 (6,3)	31 (7,3)	0,599
Медиана времени «дверь-баллон», минуты	50 [40;60]	100 [80;145]	<0,001	47 [35,5;58,5]	100 [80;146]	<0,001
Медиана времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты	85 [60;105]	85 [60;100]	0,516	210 [156,3; 305]	270 [180;360]	<0,001
Медиана общего времени ишемии миокарда, минуты	127 [105;150]	187 [155;235]	<0,001	290 [213; 522,5]	520 [330,8;1440]	<0,001
Прямая госпитализация (самообращение/ служба СМП)	293 (94,8)	249 (94)	0,654	289 (86,8)	360 (84,5)	0,376

Группы были сопоставимы по основным ангиографическим характеристикам (таблица 10). У пациентов всех групп инфаркт-связанной артерией чаще являлась

передняя межжелудочковая артерия. В группе с длительностью догоспитальной задержки > 120 минут и временем «дверь-баллон» ≤60 минут правая коронарная артерия чаще являлась инфаркт-связанной в сравнении с пациентами, где время «дверь-баллон» было >60 минут. В группе с длительностью догоспитальной задержки ≤ 120 минут и временем «дверь-баллон» >60 минут чаще выполнялась баллонная предилатация перед стентированием.

Таблица 10. Ангиографическая характеристика пациентов при различных значениях времени «дверь-баллон» в зависимости от длительности догоспитальной задержки

Показатели		Длительность догоспитальной задержки ≤ 120 минут (n=574)		p	Длительность догоспитальной задержки > 120 минут (n=759)		p
		Время «дверь-баллон» ≤60 минут (n = 309)	Время «дверь-баллон» >60 минут (n = 265)		Время «дверь-баллон» ≤60 минут (n = 333)	Время «дверь-баллон» >60 минут (n=426)	
Локализация инфаркт-связанной артерии	Ствол ЛКА	2 (0,6)	4 (1,5)	0,422	3 (0,9)	8 (1,9)	0,261
	ПМЖА	145 (46,9)	123 (46,6)	0,936	148 (44,4)	192 (45,3)	0,818
	ОВ ЛКА	28 (9,1)	37 (14)	0,062	37 (11,1)	61 (14,4)	0,183
	ПКА	125 (40,5)	94 (35,6)	0,234	139 (41,7)	144 (34)	0,028
	артерии второго порядка	12 (3,9)	10 (3,8)	0,953	12 (3,6)	29 (6,8)	0,051

Многососудистое поражение коронарного русла	90 (29,1)	72 (27,3)	0,623	93 (27,9)	117 (27,6)	0,919
Количество баллов по шкале SYNTAX	14,6±7,7	14,2±8,0	0,411	15,5±9,4	14,8±8,6	0,304
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	166 (56,1)	117 (48,3)	0,074	166 (51,4)	188 (46,5)	0,193
Баллонная предилатация	131 (42,5)	134 (51)	0,044	154 (46,4)	216 (51,4)	0,170
Мануальная тромбаспирация	19 (6,2)	18 (6,8)	0,744	26 (7,8)	28 (6,7)	0,539
Среднее количество имплантированных стентов	1,1±0,4	1,1±0,5	0,502	1,1±0,4	1,1±0,5	0,684
Использование трансрадиального доступа	179 (57,9)	154 (58,1)	0,964	238 (71,5)	320 (75,1)	0,259

При анализе госпитальных результатов (таблица 11) было выявлено, что у пациентов с длительностью догоспитальной задержки до 120 минут, при времени «дверь-баллон» до 60 минут частота летального исхода и развития событий MACE, были статистически значимо ниже в сравнении с пациентами, где время «дверь-баллон» превышало 60 минут. Также у этих пациентов при выписке фракция выброса левого желудочка была статистически значимо выше, определялись тенденции к снижению частоты развития острой постинфарктной аневризмы, разрыва миокарда. Ангиографический успех ЧКВ чаще определялся у пациентов с продолжительностью ишемии менее 120 минут и временем «дверь-баллон» менее 60 минут, при этом феномен «no-reflow» развивался статистически значимо реже. При увеличении времени догоспитальной задержки более 120 минут, статистически значимых различий по

госпитальным результатам лечения в группах с различным временем «дверь-баллон» не определялось.

Таблица 11. Госпитальные результаты лечения пациентов при различных значениях времени «дверь-баллон» в зависимости от длительности догоспитальной задержки.

Показатели	Длительность догоспитальной задержки ≤ 120 минут (n=574)		p	Длительность догоспитальной задержки > 120 минут (n=759)		p
	Время «дверь-баллон» ≤ 60 минут (n = 309)	Время «дверь-баллон» > 60 минут (n=265)		Время «дверь-баллон» ≤ 60 минут (n= 333)	Время «дверь-баллон» > 60 минут (n= 426)	
Количество дней госпитализации	11 [10;14]	11 [10;13]	0,514	11 [10;14]	11 [10;14]	0,670
Ангиографический успех	292 (94,5)	232 (87,5)	0,003	296 (88,9)	367 (86,2)	0,260
Феномен микроваскулярной обструкции («no-reflow»)	12 (3,9)	25 (9,4)	0,007	22 (6,6)	41 (9,6)	0,135
Летальность	4 (1,3)	18 (6,8)	0,001	18 (5,4)	33 (7,7)	0,201
Тромбоз стента	2 (0,6)	2 (0,8)	1,000	6 (1,8)	5 (1,2)	0,548
Рецидив ИМ	4 (1,3)	6 (2,3)	0,525	7 (2,1)	7 (1,6)	0,641
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	10 (3,2)	22 (8,3)	0,008	25 (7,5)	39 (9,2)	0,418
Острая	13 (4,2)	21 (7,9)	0,06	26 (7,8)	31 (7,3)	0,783

постинфарктная аневризма						
Разрыв миокарда	-	3 (1,1)	0,098	4 (1,2)	5 (1,2)	1,000
Перикардит	1 (0,3)	3 (1,1)	0,340	3 (0,9)	1 (0,2)	0,325
Тромбэндокардит	-	-	-	1 (0,3)	2 (0,5)	1,000
Осложнения в месте пункции	17 (5,5)	12 (4,5)	0,596	19 (5,7)	18 (4,2)	0,342
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	48 [43;51]	46 [42;51]	0,038	46 [42;49]	46 [41;50,5]	0,601
Размер асинергии ЛЖ, %	25 [20;40]	30 [20;40]	0,276	30 [20;40]	30 [20;40]	0,935

Результаты лечения в группе пациентов с длительностью догоспитальной задержки ≤ 120 минут без кардиогенного шока при поступлении представлены в таблице 12. Необходимо отметить, что по основным показателям, характеризующим госпитальные результаты лечения, после исключения из анализа пациентов с кардиогенным шоком сохранялись статистически значимые различия.

Таблица 12. Госпитальные результаты лечения пациентов без кардиогенного шока при различных значениях времени «дверь-баллон» и длительности догоспитальной задержки ≤ 120 минут

Показатели	Время «дверь-баллон» ≤ 60 минут (n= 300)	Время «дверь-баллон» > 60 минут (n= 245)	<i>p</i>
Ангиографический успех	287 (95,7)	220 (89,8)	0,007
Феномен «no-reflow»	8 (2,7)	19 (7,8)	0,006
Летальность	2 (0,7)	14 (5,7)	0,001
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	8 (2,7)	18 (7,3)	0,011
Острая постинфарктная аневризма	13 (4,3)	20 (8,2)	0,062
ФВ ЛЖ при выписке, %	48 [43;51]	46 [42;51]	0,079

Таким образом, у пациентов с острым ИМпСТ при догоспитальной задержке менее 120 минут от начала болевого синдрома, сокращение времени «дверь-баллон» менее 60 минут ассоциировалось с лучшими госпитальными результатами лечения. Это выражалось в снижении показателей летальности, частоты развития событий МАСЕ, феномена «no-reflow», увеличении ангиографического успеха ЧКВ и функционального состояния левого желудочка при выписке. При длительности догоспитальной задержки более 120 минут, уменьшение времени «дверь-баллон» менее 60 минут не влияло на госпитальные результаты.

4.2 Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации

В настоящем фрагменте работы проанализировано влияние наличия СД в анамнезе и показателя гликемии на момент поступления на госпитальные результаты лечения пациентов с острым ИМпСТ.

Все пациенты были разделены на две группы для изучения влияния СД на результаты лечения. Всего 295 (18,0%) пациентов с СД в анамнезе были включены в основную группу. В группу сравнения вошло 1354 (82%) больных без СД в анамнезе.

У 1647 (99,9%) больных пациентов на момент госпитализации в стационар был определен уровень гликемии. Для определения пороговых значений гликемии использовался ROC-анализ отдельно для пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета в анамнезе. Гипергликемия определялась при уровне глюкозы в плазме крови на момент поступления $\geq 14,35$ ммоль/л у больных с сахарным диабетом в анамнезе и $\geq 7,78$ ммоль/л у пациентов без сахарного диабета в анамнезе. В зависимости от наличия гипергликемии было выделено две группы пациентов. В основную группу вошли 664 больных с гипергликемией. В группу сравнения было включено 983 больных без гипергликемии.

Было установлено (таблица 13), что пациенты с СД в анамнезе, также, как и пациенты с гипергликемией были старше, среди них было больше женщин, пациентов с ожирением и меньше курящих. Больные с СД чаще имели сопутствующие хронические заболевания в анамнезе. Пациенты с гипергликемией в два раза чаще имели СД в

анамнезе, требующий инсулинотерапии. При этом по общей частоте СД статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 13. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия СД и уровня гликемии

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом (n=295)	Пациенты без сахарного диабета (n=1354)	<i>p</i>	Пациенты с гипергликемией (n=664)	Пациенты без гипергликемии (n=983)	<i>p</i>
Возраст, годы	64±10,4	58,7±11,1	<0,001	61,9±11,5	58,1±11,4	<0,001
Мужской пол	148 (50,2)	1062 (78,4)	<0,001	452 (68,1)	756 (76,9)	<0,001
Курение	63 (21,4)	534 (39,5)	<0,001	206 (31,1)	391 (39,8)	<0,001
Ожирение	169 (57,3)	455 (33,7)	<0,001	278 (42)	345 (35,2)	0,005
ИБС в анамнезе	128 (43,4)	431 (31,8)	<0,001	229 (34,5)	329 (33,5)	0,668
ЧКВ в анамнезе	28 (9,5)	133 (9,8)	0,862	54 (8,1)	107 (10,9)	0,065
КШ в анамнезе	-	9 (0,7)	0,376	1 (0,2)	8 (0,8)	0,093
СД в анамнезе	295 (100)	-	-	108 (16,3)	184 (18,7)	0,201
Инсулинотерапия при СД	106 (35,9)	-	-	55 (50,5)	51 (27,4)	<0,001
Уровень глюкозы при поступлении (ммоль/л)	12,7±4,8	7,8±2,7	<0,001	11,2±4,2	6,9±1,9	<0,001
Артериальная гипертония в анамнезе	265 (89,8)	1059 (78,2)	<0,001	549 (82,7)	773 (78,6)	0,043

Хроническая болезнь почек в анамнезе		38 (12,9)	118 (8,7)	0,027	78 (11,7)	78 (7,9)	0,010
ИМ в анамнезе		63 (21,4)	213 (15,7)	0,019	108 (16,3)	167 (17)	0,699
Хроническая обструктивная болезнь легких		38 (12,9)	118 (8,7)	0,027	50 (7,5)	83 (8,4)	0,505
Острая сердечн ая недоста точност ь (по Killip)	I	258 (87,5)	1218 (90)	0,205	547 (82,4)	927 (94,3)	<0,001
	II	18 (6,1)	50 (3,7)	0,059	43 (6,5)	25 (2,5)	<0,001
	III	12 (4,1)	33 (2,4)	0,119	27 (4,1)	18 (1,8)	0,006
	IV	7 (2,4)	53 (3,9)	0,200	47 (7,1)	13 (1,3)	<0,001
Желудочковые нарушения ритма		23 (7,8)	137 (10,1)	0,222	103 (15,5)	57 (5,8)	<0,001
Полная атриовентрику лярная блокада		9 (3,1)	45 (3,3)	0,812	37 (5,6)	17 (1,7)	<0,001
Фибрилляция предсердий		22 (7,5)	97 (7,2)	0,860	63 (9,5)	56 (5,7)	0,004
Тромболитичес кая терапия на догоспитально м этапе		48 (16,3)	268 (19,8)	0,164	142 (21,4)	173 (17,6)	0,055
Медиана времени от начала болевого		150 [90;280]	120,5 [84,3; 230]	0,002	125 [85;240]	126 [85;239]	0,970

синдрома до поступления в стационар, минуты						
Медиана времени от начала болевого синдрома до введения тромболитика*, минуты	131,5 [60; 237]	95 [60; 167,3]	0,045	105 [60;180]	95 [60;180]	0,863
Время от поступления в стационар до реканализации артерии	75 [51,5; 131,3]	74 [50;120]	0,316	75 [50;120]	75 [50;120]	0,606
Медиана общего времени ишемии миокарда, минуты	255 [165;595]	218,5 [140;420]	0,001	215 [140;415]	235 [150; 465]	0,053
Прямая госпитализация (самообращение/служба СМП)	260 (88,1)	1237 (91,4)	0,083	610 (91,9)	885 (90,0)	0,206

У пациентов с гипергликемией класс острой сердечной недостаточности был тяжелее, в том числе за счет больных с кардиогенным шоком (Killip IV). При этом в группе пациентов с СД не определялось различий по тяжести острой сердечной недостаточности. У пациентов с гипергликемией статистически значимо чаще

определялись желудочковые нарушения ритма, фибрилляция предсердий, развитие полной атриовентрикулярной блокады. У пациентов с СД определялось увеличение продолжительности времени ишемии миокарда, преимущественно за счет догоспитальной задержки. У пациентов с гипергликемией имела тенденция к увеличению частоты использования догоспитального тромболизиса и сокращению продолжительности общего времени ишемии миокарда.

По данным ангиографической характеристики (таблица 14) было выявлено, что у пациентов с СД и гипергликемией определялось более комплексное поражение коронарного русла. Это выражалось в увеличении количества баллов по шкале Syntax, а также увеличении частоты многососудистого поражения. У пациентов с гипергликемией инфаркт-связанной чаще была передняя межжелудочковая артерия, а вмешательства преимущественно выполнялись с использованием трансрадиального доступа. Также в этой группе пациентов чаще проводилась мануальная тромбоаспирация.

Таблица 14. Ангиографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия СД и уровня гликемии

Показатели		Пациенты с сахарным диабетом (n=295)	Пациенты без сахарного диабета (n=1354)	<i>p</i>	Пациенты с гиперглик емией (n=664)	Пациенты без гиперглике мии (n=983)	<i>p</i>
Локализация инфаркт- связанной артерии	Ствол ЛКА	5 (1,7)	14 (1,0)	0,337	10 (1,5)	11 (1,1)	0,493
	ПМЖ А	133 (45,1)	613 (45,4)	0,928	325 (49)	424 (43,2)	0,021
	ОВ ЛКА	27 (9,2)	175 (13)	0,071	68 (10,3)	132 (13,5)	0,052
	ПКА	128 (43,4)	504 (37,3)	0,052	248 (37,4)	379 (38,6)	0,615
	артерии и второг	11 (3,7)	63 (4,7)	0,483	22 (3,3)	52 (5,3)	0,057

	о поряд ка						
Многососудистое		98 (33,2)	342 (25,3)	0,005	196 (29,6)	246 (25,1)	0,044
Количество баллов по шкале SYNTAX		15,0±8,6	13,9±7,8	0,044	15,1±8,9	13,7±8,1	0,004
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии		161 (56,5)	702 (54,6)	0,559	344 (54,8)	517 (54,9)	0,949
Баллонная предилатация		128 (43,4)	593 (44,2)	0,811	290 (43,9)	431 (44,2)	0,930
Мануальная тромбаспирация		14 (4,7)	87 (6,5)	0,263	52 (7,9)	49 (5,0)	0,018
Использование стентов с антипролиферативным покрытием		120 (42,4)	521 (40,5)	0,558	248 (39,5)	393 (41,9)	0,351
Блокаторы ПьШа гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов		6 (2,0)	52 (3,8)	0,127	27 (4,1)	28 (2,8)	0,177
Среднее количество		1,1±0,4	1,1±0,4	0,407	1,1±0,5	1,1±0,4	0,726

имплантирован ных стентов						
Использование трансрадиально го доступа	209 (70,8)	928 (68,5)	0,437	488 (73,5)	648 (65,9)	0,001

При анализе госпитальных результатов (таблица 15) у пациентов с СД в сравнении с больными без СД в анамнезе, не определялось различий в частоте госпитальной летальности, развитии событий MACE и тромбозу стента. Также не было значимых различий по частоте ангиографического успеха ЧКВ, возникновению феномена «no-reflow». У пациентов с СД имелась тенденция к увеличению продолжительности госпитализации, статистически значимо чаще за время пребывания в стационаре определялся рецидив ИМ, при выписке фракция выброса левого желудочка была ниже. У пациентов с гипергликемией была выше частота госпитальной летальности и частота развития событий MACE в сравнении с больными без гипергликемии. Также у пациентов этой группы частота ангиографического успеха была ниже, чаще определялся феномен «no-reflow». Кроме того, у больных с гипергликемией определялось увеличение количества дней госпитализации, в 4 раза чаще определялся разрыв миокарда. У пациентов с гипергликемией фракция выброса ЛЖ была ниже, в тоже время определялось увеличение размера асинергии миокарда ЛЖ.

Таблица 15. Госпитальные результаты лечения в зависимости от наличия сахарного диабета и гликемии

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом (n=295)	Пациент ы без сахарног о диабета (n=1354)	<i>p</i>	Пациенты с гиперглик емией (n=664)	Пациенты без гиперглике мии (n=983)	<i>p</i>
Количество дней госпитализации	13,5±10,7	12,1±6,0	0,052	13,0±7,2	12,0±7,3	0,001
Ангиографичес кий успех	272 (92,2)	1227 (90,6)	0,392	582 (87,7)	910 (92,6)	0,001

Феномен «no-reflow»	21 (7,1)	81 (6,0)	0,463	64 (9,6)	44 (4,5)	<0,001
Летальность	16 (5,4)	68 (5,0)	0,776	58 (8,7)	26 (2,6)	<0,001
Тромбоз стента	5 (1,7)	17 (1,3)	0,574	10 (1,5)	12 (1,2)	0,621
Рецидив ИМ	10 (3,4)	22 (1,6)	0,046	15 (2,3)	17 (1,7)	0,445
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	26 (8,8)	87 (6,4)	0,141	71 (10,7)	42 (4,3)	<0,001
Острая постинфарктная аневризма	20 (6,8)	86 (6,3)	0,749	45 (6,8)	60 (6,1)	0,583
Разрыв миокарда	3 (1,0)	11 (0,8)	0,726	10 (1,5)	4 (0,4)	0,017
Перикардит	1 (0,3)	8 (0,6)	1,000	3 (0,5)	6 (0,6)	0,670
Тромбэндокардит	-	4 (0,3)	0,350	3 (0,5)	1 (0,1)	0,157
Осложнения в месте пункции	8 (2,7)	72 (5,3)	0,059	33 (5,0)	47 (4,8)	0,865
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	46 [42;49]	47 [42;51]	0,045	46 [41;50]	47 [45;51]	<0,001
Размер асинергии ЛЖ, %	28,7±10,5	28,7±11,2	0,949	29,9±11,4	27,9±10,8	0,002

После разделения пациентов на квартили по уровню гликемии, определялось прогрессивное увеличение госпитальной летальности и частоты развития событий МАСЕ при увеличении уровня гликемии (рисунки 13 и 14) вне зависимости от наличия СД.

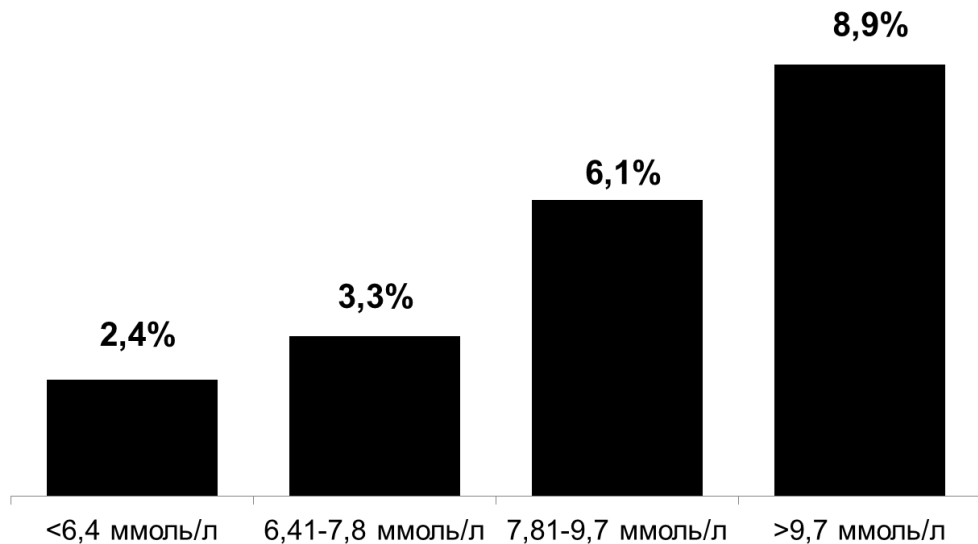


Рисунок 13. Взаимосвязь уровня гликемии при поступлении и госпитальной летальности среди всех пациентов

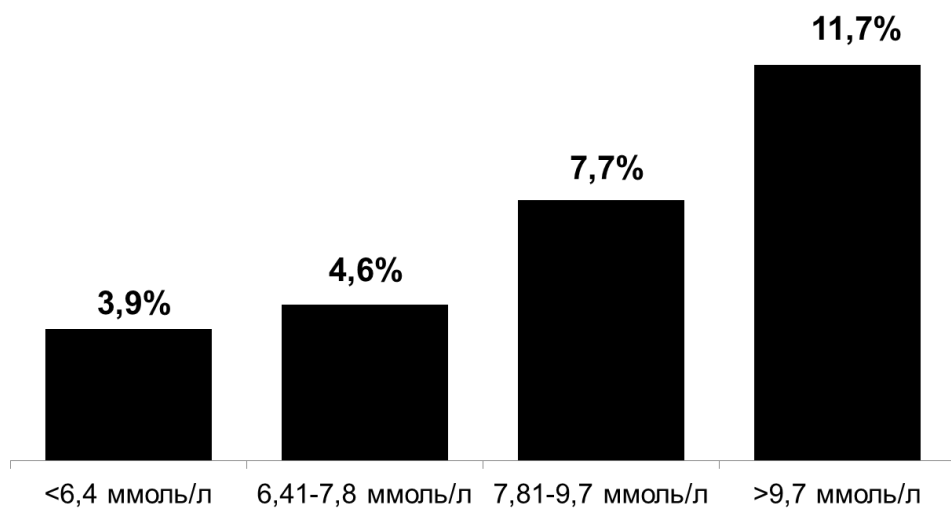


Рисунок 14. Взаимосвязь уровня гликемии при поступлении и развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) среди всех пациентов

Таким образом, наличие гипергликемии при поступлении в стационар ассоциировалось с увеличением летальности и развития событий MACE. Наличие СД в анамнезе не влияло на показатели летальности, частоту ангиографического успеха и развитие событий MACE.

4.3 Факторы, ассоциирующиеся с развитием выраженной острой сердечной недостаточности (Killip III-IV) у пациентов с острым ИМпST

Выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV) определялась у 109 (6,6%) пациентов. Их клиническая и ангиографическая характеристики представлены в таблице 16.

Таблица 16. Клинико-ангиографическая характеристика пациентов при различной выраженности острой сердечной недостаточности

Показатель	Острая сердечная недостаточность Killip III-IV (n=109)	Острая сердечная недостаточность Killip I-II (n=1540)	p
Возраст, годы	62 [57;69,5]	59 [52;67]	0,004
Мужской пол	72 (66,1)	1138 (73,9)	0,073
Курение	33 (30,3)	564 (36,6)	0,181
Ожирение	45 (41,3)	579 (37,7)	0,456
ИБС в анамнезе	54 (49,5)	505 (32,8)	<0,001
ЧКВ в анамнезе	14 (12,8)	147 (9,5)	0,262
КШ в анамнезе	-	9 (0,6)	0,424
Сахарный диабет в анамнезе	19 (17,4)	273 (17,7)	0,938
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	9,2 [7,7;13,0]	7,6 [6,3;9,4]	<0,001
Артериальная гипертензия в анамнезе	91 (83,5)	1233 (80,1)	0,386
Хроническая болезнь почек	11 (10,1)	145 (9,4)	0,816
ИМ в анамнезе	27 (24,8)	249 (16,2)	0,020
Хроническая обструктивная болезнь легких	9 (8,3)	124 (8,1)	0,939
Желудочковые нарушения ритма	35 (32,1)	125 (8,1)	<0,001
Полная атриовентрикулярная блокада	18 (16,5)	36 (2,3)	<0,001
Фибрилляция предсердий	20 (18,3)	99 (6,4)	<0,001

Медиана времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты		120 [80;241]	125 [85;237,8]	0,898
Медиана времени «дверь-баллон», минуты		92 [57,5;224,5]	70 [50;120]	<0,001
Медиана общего времени ишемии миокарда, минуты		264 [167,5;788,5]	225 [145;422,5]	0,010
Прямая госпитализация (самообращение/служба СМП)		105 (96,3)	1392 (90,4)	0,038
Локализация инфаркт-связанной артерии	ствол ЛКА	4 (3,7)	17 (1,1)	0,045
	ПМЖА	46 (42,2)	704 (45,8)	0,466
	ОВ ЛКА	11 (10,1)	189 (12,3)	0,496
	ПКА	48 (44)	580 (37,7)	0,191
	артерии второго порядка	5 (4,6)	69 (4,5)	0,962
Количество баллов по шкале SYNTAX		17,5±8,6	14,0±8,4	<0,001
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		79 (72,5)	961 (62,5)	0,037
Использование стентов с лекарственным покрытием		26 (25,5)	615 (41,9)	0,001
Трансрадиальный доступ		77 (70,6)	1060 (68,8)	0,693
Тромболизис на догоспитальном этапе		17 (15,6)	299 (19,4)	0,328

Результаты анализа клинической характеристики показали, что пациенты с выраженной острой сердечной недостаточностью (Killip III-IV) были старше, среди них была выявлена тенденция к увеличению количества женщин. Также у пациентов с выраженной острой сердечной недостаточностью показатель гликемии при госпитализации был статистически значимо выше, чаще определялись ИБС и инфаркт миокарда в анамнезе, желудочковые нарушения ритма, полная атриовентрикулярная

блокада, фибрилляция предсердий. Несмотря на то, что по продолжительности временного интервала от манифестации болевого синдрома до госпитализации не было определялось статистически значимых различий, временной показатель «дверь-баллон» был статистически значимо выше в группе пациентов с выраженной острой сердечной недостаточностью. Это закономерно отразилось на увеличении длительности общего времени ишемии миокарда. Пациенты с выраженной острой сердечной недостаточностью чаще госпитализировались напрямую в центр, где проводятся ЧКВ. При анализе ангиографической характеристики у них чаще определялось поражение ствола ЛКА, степень коронарного тромбоза TTG 4-5, был выше показатель поражения коронарных артерий SYNTAX. Кроме того, у пациентов с выраженной острой сердечной недостаточностью реже применяли стенты с антипролиферативным покрытием.

Госпитальные результаты вмешательств представлены таблице 17.

Таблица 17. Госпитальные результаты лечения при различной выраженности острой сердечной недостаточности

Показатель	Острая сердечная недостаточность Killip III-IV (n=109)	Острая сердечная недостаточность Killip I-II (n=1540)	p
Количество дней госпитализации	13 [10;16,8]	11 [10;13]	0,011
Ангиографический успех	80 (73,4)	1407 (91,4)	<0,001
Феномен «no-reflow»	24 (22)	84 (5,5)	<0,001
Летальность	33 (30,3)	51 (3,3)	<0,001
Тромбоз стента	3 (2,8)	19 (1,2)	0,174
Рецидив ИМ	5 (4,6)	27 (1,8)	0,038
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	36 (33)	77 (5,0)	<0,001
Инсульт	-	4 (0,3)	1,000
Острая постинфарктная аневризма	9 (8,3)	96 (6,2)	0,403

Разрыв миокарда	3 (2,8)	11 (0,7)	0,060
Перикардит	1 (0,9)	8 (0,5)	0,461
Тромбэндокардит	-	4 (0,3)	1,000
Осложнения в месте пункции	3 (2,8)	77 (5,0)	0,291
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	44 [35,5;48]	47 [42;51]	<0,001
Размер асинергии ЛЖ, %	33,0±12,4	28,5±10,9	0,001

При анализе госпитальных результатов было выявлено, что у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью количество дней госпитализации было больше. В то же время у них была статистически значимо меньшая частота ангиографического успеха ЧКВ, в основном из-за того, что частота развития феномена «no-reflow» была выше. У больных с выраженной сердечной недостаточностью показатели летальности и развития основных неблагоприятных событий (MACE), а также рецидив ИМ определялись статистически значимо чаще. При этом по данным эхокардиографии при выписке фракция выброса левого желудочка была ниже, а размер асинергии левого желудочка выше у пациентов с выраженной острой сердечной недостаточностью.

По данным мультивариантного анализа (таблица 18) было определено, что увеличение гликемии на 1 ммоль/л вероятность развития выраженной острой сердечной недостаточности увеличивалась на 9%, при развитии желудочковых нарушений ритма вероятность развития выраженной острой сердечной недостаточности увеличивалась 4,3 раза, при развитии полной атриовентрикулярной блокады вероятность развития выраженной острой сердечной недостаточности увеличивалась в 8,6 раза, с увеличением времени «дверь-баллон» на каждую минуту, вероятность развития выраженной острой сердечной недостаточности увеличивалась на 0,1%, с увеличением степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX на каждый балл, вероятность развития выраженной острой сердечной недостаточности увеличивалась на 5%.

Таблица 18. Факторы, ассоциирующиеся с выраженной острой сердечной недостаточностью (Killip III-IV) пациентов с острым ИМпST

Показатель	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,02 (1,01;1,04)	0,013		
ИБС в анамнезе	2,01 (1,36;2,97)	<0,001		
ИМ в анамнезе	1,71 (1,08;2,69)	0,021		
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	1,12 (1,08;1,17)	<0,001	1,09 (1,04;1,14)	<0,001
Фибрилляция желудочков	5,35 (3,44;8,33)	<0,001	4,27 (2,64;6,91)	<0,001
Полная атриовентрикулярная блокада	8,26 (4,52;15,12)	<0,001	8,63 (4,37;17,04)	<0,001
Фибрилляция предсердий	3,27 (1,93;5,34)	<0,001		
Время «дверь-баллон»	1,001 (1,000;1,001)	0,001	1,001 (1,001-1,002)	<0,001
Общее время ишемии миокарда	1,001 (1,000;1,001)	0,002		
Прямая госпитализация в центр ЧКВ	2,79 (1,01;7,68)	0,047		
Поражение ствола ЛКА	3,41 (1,13;10,31)	0,030		
Количество баллов по шкале SYNTAX	1,04 (1,02;1,07)	<0,001	1,05 (1,02;1,07)	<0,001
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5	1,58 (1,02;2,43)	0,039		

Таким образом, тяжелая острая сердечная недостаточность (III-IV по Killip) являлась неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциирующимся с увеличением летальности и развитием событий MACE на госпитальном этапе. При этом факторами, ассоциирующимися с развитием выраженной острой сердечной

недостаточности (III-IV по Killip) были: уровень гликемии при поступлении, развитие желудочковых нарушений ритма, полная атриовентрикулярная блокада, увеличение времени «дверь-баллон», тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX.

4.4 Влияние неуспешного ЧКВ на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

4.4.1 Анализ причин неуспешного чрескожного коронарного вмешательства

Неуспешные ЧКВ определялись у 162 (9,8%) пациентов. Основные причины неуспешных ЧКВ представлены в таблице 19.

Таблица 19. Причины неуспешных чрескожных коронарных вмешательств

Показатель	абс.	%
Невозможность визуализации коронарного русла	3	1,9
Невозможность проведения инструментов	14	8,6
Развитие феномена микроваскулярной обструкции «no-reflow»	114	70,4
Наличие пристеночного тромба в стентированном сегменте, либо крупной (диаметр ≥ 2 мм) боковой ветви	38	23,5
Тромботическая эмболизация дистального русла, либо крупной (диаметр ≥ 2 мм) боковой ветви	37	22,8
Наличие остаточного поражения инфаркт-связанной артерии	3	1,9
Перфорация инфаркт-связанной коронарной артерии	1	0,6
Смерть на столе во время имплантации стента	10	6,2

Согласно полученным данным, основной причиной неуспешного ЧКВ являлось развитие феномена «no-reflow». При этом в 14 (8,6%) случаях после проведения стентирования, одновременно определялось развитие феномена «no-reflow» и наличие пристеночного тромба в стентированном сегменте. У 35 (21,6%) пациентов развитие феномена «no-reflow» было ассоциировано с тромботической эмболизацией дистального русла, либо крупной боковой ветви. В редких случаях встречались осложнения,

связанные с индивидуальными анатомическими особенностями. К ним относятся: невозможность визуализации коронарного русла, невозможность проведения инструмента для выполнения вмешательств. В нескольких случаях инфаркт-связанная артерия была определена неверно, что явилось причиной наличия остаточного поражения. В единичных случаях определялись перфорация коронарной артерии и смерть на столе во время имплантации стента.

4.4.2 Результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при неуспешном ЧКВ

Клинико-ангиографическая характеристика пациентов в зависимости от достижения ангиографического успеха ЧКВ представлена в таблице 20.

Таблица 20. Клинико-ангиографическая характеристика пациентов в зависимости от достижения непосредственного ангиографического успеха ЧКВ

Показатель	Неуспешное ЧКВ (n=162)	Успешное ЧКВ (n=1487)	p
Возраст, годы	64 [56;72]	59 [52;67]	<0,001
Мужской пол	51 (31,5)	388 (26,1)	0,141
Курение	42 (26,1)	555 (37,3)	0,005
Ожирение	67 (41,4)	557 (37,6)	0,344
ИБС в анамнезе	70 (43,2)	489 (32,9)	0,008
ЧКВ в анамнезе	13 (8,0)	148 (10)	0,432
КШ в анамнезе	-	9 (0,6)	1,000
Сахарный диабет в анамнезе	24 (14,8)	268 (18,0)	0,310
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	8,1 [6,8;10,6]	7,7 [6,3;9,5]	0,008
Артериальная гипертензия в анамнезе	129 (79,6)	1195 (80,4)	0,824
Хроническая болезнь почек	24 (14,8)	132 (8,9)	0,014
ИМ в анамнезе	30 (18,5)	246 (16,5)	0,523
Хроническая обструктивная болезнь легких	18 (11,1)	115 (7,7)	0,134
Острая сердечная недостаточность	29 (17,9)	80 (5,4)	<0,001

Killip III-IV				
Желудочковые нарушения ритма		29 (17,9)	131 (8,8)	<0,001
Полная атриовентрикулярная блокада		16 (9,9)	38 (2,6)	<0,001
Фибрилляция предсердий		25 (15,4)	94 (6,3)	<0,001
Медиана времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты		150 [79;300]	124,5 [85;233,3]	0,083
Медиана времени «дверь-баллон», минуты		75 [52;120]	73 [50;120]	0,575
Медиана общего времени ишемии миокарда, минуты		334,5 [189,3;668,8]	220 [140;415]	<0,001
Прямая госпитализация (самообращение/служба СМП)		143 (88,3)	1354 (91,1)	0,245
Локализация инфаркт-связанной артерии	ствол ЛКА	5 (3,1)	16 (1,1)	0,027
	ПМЖА	73 (45,9)	677 (45,5)	0,926
	ОВ ЛКА	15 (9,4)	185 (12,4)	0,270
	ПКА	61 (38,4)	567 (38,1)	0,954
	артерии второго порядка	10 (6,3)	64 (4,3)	0,251
Прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии		31 (29,2)	832 (56,8)	<0,001
Количество баллов по шкале SYNTAX		16,6±8,5	14,0±8,5	<0,001
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		139 (87,4)	901 (60,6)	<0,001
Использование стентов с лекарственным покрытием		41 (38,7)	600 (41,0)	0,637
Трансрадиальный доступ		117 (72,2)	1020 (68,6)	0,343
Тромболизис на догоспитальном этапе		16 (9,9)	300 (20,2)	0,002

Было определено, что пациенты группы неуспешного ЧКВ были старше, среди них было больше курящих. Кроме того, у больных этой группы чаще определялась ИБС и ХБП в анамнезе. Показатель гликемии на момент госпитализации был статистически значимо выше у пациентов в группе неуспешного ЧКВ. Также в этой группе чаще определялись пациенты с выраженной острой сердечной недостаточностью (Killip III-IV), частота желудочковых нарушений ритма, полной атриовентрикулярной блокады и фибрилляции предсердий. Медиана общего времени ишемии миокарда была статистически значимо выше в группе, где определялись неуспешные ЧКВ. При этом по времени «дверь-баллон» не определялось статистически значимых различий. Определялась тенденция в увеличении длительности догоспитальной задержки у пациентов группы неуспешного ЧКВ.

При анализе ангиографической характеристики было выявлено, что поражение ствола ЛКА статистически значимо чаще определялось у пациентов в группе неуспешного ЧКВ. Также у них чаще определялась степень коронарного тромбоза TTG 4-5, был выше показатель степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX. Догоспитальный тромболизис чаще проводился в группе пациентов с успешными ЧКВ.

Госпитальные результаты лечения пациентов с острым ИМпСТ при неуспешном ЧКВ представлены в таблице 21.

По данным анализа госпитальных результатов у пациентов группы неуспешного ЧКВ продолжительность госпитализации была больше. При этом у них была выше частота летальности, развития рецидива ИМ и основных неблагоприятных событий MACE. Более того, при неуспешном ЧКВ чаще развивалась острая постинфарктная аневризма, определялся разрыв миокарда. Фракция выброса ЛЖ у пациентов при неуспешном ЧКВ была статистически значимо ниже, а размер асинергии миокарда ЛЖ выше в сравнении с больными, где удалось добиться ангиографического успеха.

Таблица 21. Госпитальные результаты лечения пациентов с острым ИМпST при неуспешном ЧКВ

Показатель	Неуспешное ЧКВ (n=162)	Успешное ЧКВ (n=1487)	P
Количество дней госпитализации	13 [10,8;15,3]	11 [10;13]	0,005
Летальность	39 (24,1)	45 (3,0)	<0,001
Тромбоз стента	2 (1,2)	20 (1,3)	1,000
Рецидив ИМ	8 (4,9)	24 (1,6)	0,010
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	45 (27,8)	68 (4,6)	<0,001
Инсульт	1 (0,6)	3 (0,2)	0,339
Острая постинфарктная аневризма	20 (12,3)	85 (5,7)	0,001
Разрыв миокарда	7 (4,3)	7 (0,5)	<0,001
Перикардит	1 (0,6)	8 (0,5)	0,607
Тромбэндокардит	1 (0,6)	3 (0,2)	0,339
Осложнения в месте пункции	7 (4,3)	73 (4,9)	0,739
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	44 [39;50]	47 [42;51]	<0,001
Размер асинергии ЛЖ,%	31,2±11,1	28,5±11,0	0,004

4.4.3 Факторы, ассоциирующиеся с неуспешным чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с острым ИМпST

С использованием унивариантного анализа были проанализированы клинические, ангиографические и лабораторные переменные, потенциально связанные с неуспешным ЧКВ. В таблице 22 представлены показатели, которые по результатам унивариантного анализа вошли в модель бинарной логистической регрессии. По результатам мультивариантного анализа было выявлено, что с увеличением возраста пациента на каждый год, вероятность неуспешного ЧКВ увеличивается на 3%; при наличии у пациента выраженной сердечной недостаточности (Killip III-IV) вероятность неуспешного ЧКВ увеличивается в 4,21 раза; при увеличении общей

продолжительности ишемии миокарда на минуту, вероятность неуспешного ЧКВ увеличивается на 0,1%; в случае если инфаркт-связанной артерией является ствол ЛКА вероятность неуспешного ЧКВ увеличивается 4,04 раза; при степени коронарного тромбоза ТТГ 4-5 вероятность неуспешного ЧКВ увеличивается в 2,78 раза. Единственным фактором, ассоциирующимся с увеличением ангиографического успеха ЧКВ явилось проведение прямого стентирования (без предварительной дилатация, либо тромбoаспирации) инфаркт-связанной коронарной артерии.

Таблица 22. Предикторы неуспешного ЧКВ у пациентов с острым ИМпST

Показатель	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,03 (1,02;1,05)	<0,001	1,03 (1,02;1,05)	<0,001
Курение	0,59 (0,41;0,986)	0,005		
ИБС в анамнезе	1,55 (1,12;2,16)	0,009		
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	1,06 (1,02;1,10)	0,003		
Хроническая болезнь почек	1,79 (1,12;2,85)	0,015		
Фибрилляция желудочков	2,26 (1,45;3,50)	<0,001		
Полная атриовентрикулярная блокада	4,18 (2,27;7,68)	<0,001		
Фибрилляция предсердий	2,70 (1,68;4,35)	<0,001		
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	3,84 (2,42;6,08)	<0,001	4,21 (2,46; 7,20)	<0,001
Общее время ишемии миокарда, минуты	1,001 (1,00;1,001)	<0,001	1,001 (1,00;1,001)	0,016
Инфаркт-связанное поражение ствола ЛКА	2,99 (1,08;8,26)	0,035	4,04 (1,06; 15,45)	0,041
Количество баллов по	1,03 (1,02;1,05)	<0,001		

шкале SYNTAX				
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5	4,52 (2,80;7,31)	<0,001	2,78 (1,54; 5,02)	0,001
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	0,314 (0,20;0,48)	<0,001	0,47 (0,29-0,75)	0,001
Тромболизис на догоспитальном этапе	0,43 (0,26-0,74)	0,002		

Таким образом, неуспешное ЧКВ характеризуется неблагоприятными госпитальными результатами, которые выражаются в увеличении частоты летальности и развития неблагоприятных кардиальных событий (MACE). Кроме того, при неуспешном ЧКВ определяется более частое развитие осложнений инфаркта миокарда, таких как формирование острой постинфарктной аневризмы и разрыва миокарда. Возраст, выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV), увеличение общего времени ишемии миокарда, инфаркт-связанное поражение ствола ЛКА и степень коронарного тромбоза (TTG 4-5) являются предикторами неуспешного ЧКВ. Проведение прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии было единственным фактором, связанным с увеличением частоты ангиографического успеха ЧКВ.

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ОТДАЛЕННОМ НАБЛЮДЕНИИ

5.1 Результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST через 1 год и 5 лет по данным проспективного наблюдения

Из 194 пациентов, включенных в «Проспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств», результаты лечения за пять лет наблюдения были оценены у 170 (87,6%) пациентов. Исходная клиникоангиографическая характеристика больных представлена в таблице 23.

Таблица 23. Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Абсолютное число	%	
Возраст, годы	61,6 ±11,1		
Мужской пол	110	64,7	
Курение	69	40,6	
Ожирение	72	42,4	
ИБС в анамнезе	56	32,9	
ИМ в анамнезе	28	16,5	
ЧКВ в анамнезе	10	5,9	
КШ в анамнезе	1	0,6	
Сахарный диабет в анамнезе	27	15,9	
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	8,1 [6,8;9,7]		
СКФ	89,2±30,4		
Артериальная гипертония в анамнезе	124	72,9	
Хроническая болезнь почек	7	4,1	
Хроническая обструктивная болезнь легких	13	7,6	
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	152	89,4
	II	7	4,1
	III	3	1,8
	IV	8	4,7

Желудочковые нарушения ритма		20	11,8
Полная атриовентрикулярная блокада		2	1,2
Фибрилляция предсердий		18	10,6
Медиана времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты		120 [60;183,3]	
Медиана времени «дверь-баллон», минуты		95 [65;167,5]	
Медиана времени от начала болевого синдрома до введения тромболитика*, минуты		85 [53;176,3]	
Медиана общего времени ишемии миокарда, минуты		234,5 [144,5;475,8]	
Прямая госпитализация (самообращение/служба СМП)		149	87,6
Локализация инфаркт-связанной артерии	ствол ЛКА	4	2,4
	ПМЖА	81	47,6
	ОВ ЛКА	13	7,6
	ПКА	65	38,2
	артерии второго порядка	9	5,3
Не инфаркт-связанное гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА		4	2,4
Количество баллов по шкале SYNTAX		13 [7;19,6]	
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		105	61,8
Использование стентов с антипролиферативным покрытием		65	41,1
Трансрадиальный доступ		170	100
Тромболизис на догоспитальном этапе		38	22,4
Первичное ЧКВ		132	77,6
«Спасительное» ЧКВ		13	7,6
Среднее количество имплантированных стентов		1,03±0,44	
<i>Примечание:</i> * - в случае использования фармако-инвазивной стратегии			

По результатам анализа большинство пациентов были мужчинами, со средним возрастом 61,6 года. На догоспитальном этапе тромболитическая терапия проводилась у каждого пятого пациента. В результате отсутствия критериев реперфузии после тромболитической терапии в 34% случаев проводилось «спасительное» ЧКВ. У больных

была высокая распространенность факторов риска развития ИБС, таких как курение, гипертония и ожирение. Ангиографические характеристики показали, что у более чем у половины пациентов был диагностирован коронарный тромбоз градации TTG 4-5. В большинстве случаев причиной инфаркта было поражение передней межжелудочковой артерии. В менее, чем половине случаев использовались стенты с антипролиферативным покрытием.

Результаты лечения на госпитальном этапе, а также результаты через год и пять лет наблюдения представлены в таблице 24. Средний срок наблюдения составлял 365 [350;365] дней и 62 [59,8;65] месяца.

Таблица 24. Госпитальные результаты лечения, результаты наблюдения за 1 год и 5 лет

Показатель	Госпитальные результаты		Результаты 1-летнего наблюдения		Результаты 5-летнего наблюдения	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Смерть от всех причин	8	4,7	16	9,4	34	20
Смерть от сердечно-сосудистых причин	8	4,7	15	8,8	25	14,7
Рецидив /повторный инфаркт миокарда	4	2,4	8	4,7	16	9,4
Тромбоз стента	1	0,6	2	1,2	3	1,8
Рестеноз в стенке	-	-	6	3,5	19	11,2
Повторное ЧКВ	1	0,6	17	10	41	24,1
Коронарное шунтирование	-	-	4	2,4	7	4,1
Инсульт	1	0,6	2	1,2	5	2,9
МАССЕ (смерть,	12	7,1	29	17,1	62	36,4

повторный инфаркт миокарда, рестеноз и/или тромбоз стента, инсульт)						
Неполная реваскуляризация коронарного русла	71	41,8	64	37,6	54	31,8

По результатам 5-летнего наблюдения частота смерти от всех причин увеличилась вдвое, в сравнении с результатами за 1 год наблюдения. В 73,5% случаев смерть наступила от сердечно-сосудистых причин. Согласно результатам наблюдения, у 31,8% пациентов не была достигнута полная реваскуляризация миокарда. У каждого десятого пациента в течение периода наблюдения развивался рестеноз, который привел к повторной реваскуляризации или коронарному шунтированию. За пять лет наблюдения у каждого третьего пациента определялось развитие основных неблагоприятных кардио-церебральных событий (МАССЕ), которые включали смерть, повторный инфаркт миокарда, рестеноз и/или тромбоз стента, а также инсульт.

5.2 Анализ факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST по результатам 5-летнего проспективного наблюдения

С использованием унивариантного анализа было проанализированы клинические, лабораторные и ангиографические показатели, которые могли быть потенциально связаны с летальным исходом по результатам 5-летнего проспективного наблюдения.

В таблице 25 представлены результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса как унивариантного, так и мультивариантного.

Возраст, фракция выброса левого желудочка при выписке из стационара и неуспешное ЧКВ были предикторами летального исхода, согласно результатам мультивариантного анализа. Было определено, что вероятность летального исхода увеличивалась на 6% с увеличением возраста на каждый год жизни. При этом риск летальности за пять лет наблюдения увеличивался в 2,78 раза в результате неуспешного

ЧКВ. Кроме того, с каждым процентом увеличения фракции выброса левого желудочка, вероятность летального исхода снижалась на 7%.

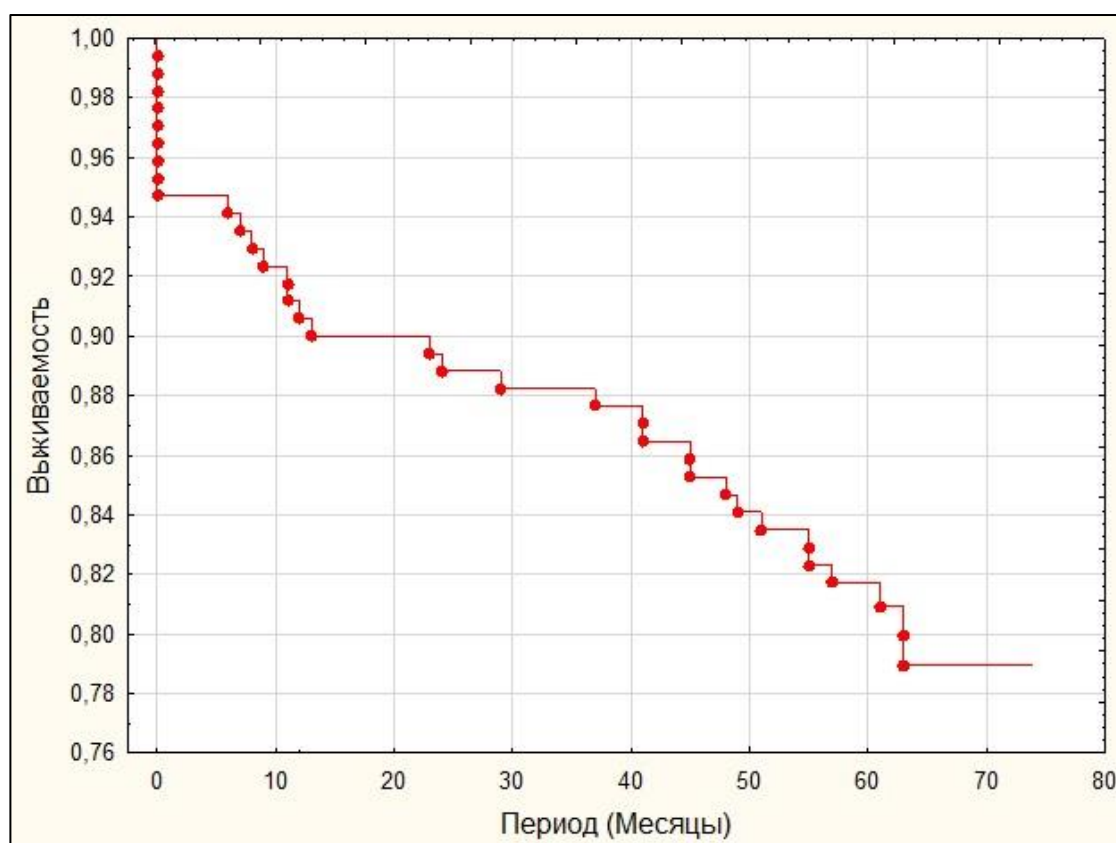
Таблица 25. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, показывающая влияние переменных на смертность по данным пятилетнего наблюдения

Показатель	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,06 (1,03-1,09)	0,001	1,06 (1,03-1,10)	0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	0,99 (0,98-1,00)	0,086		
Содержание эритроцитов в плазме крови, 10 ¹² /л	0,99 (0,98-1,00)	0,086		
Содержание гемоглобина, г/л	0,98 (0,96-0,997)	0,025		
Прием диуретиков при поступлении	2,68 (1,03-6,93)	0,042		
Частота сердечных сокращений при поступлении, ударов в минуту	1,03 (1,01-1,05)	0,001		
Фракция выброса левого желудочка при выписке, %	0,904 (0,86-0,95)	<0,001	0,93 (0,87-0,99)	0,021
Имплантация стентов с антипролиферативным покрытием	0,50 (0,22-1,13)	0,096		
Неуспешное ЧКВ	3,91 (1,93-7,91)	<0,001	2,78 (1,16-6,71)	0,023
Остаточное поражение по шкале Syntax, баллы	1,03 (0,99-1,06)	0,058		

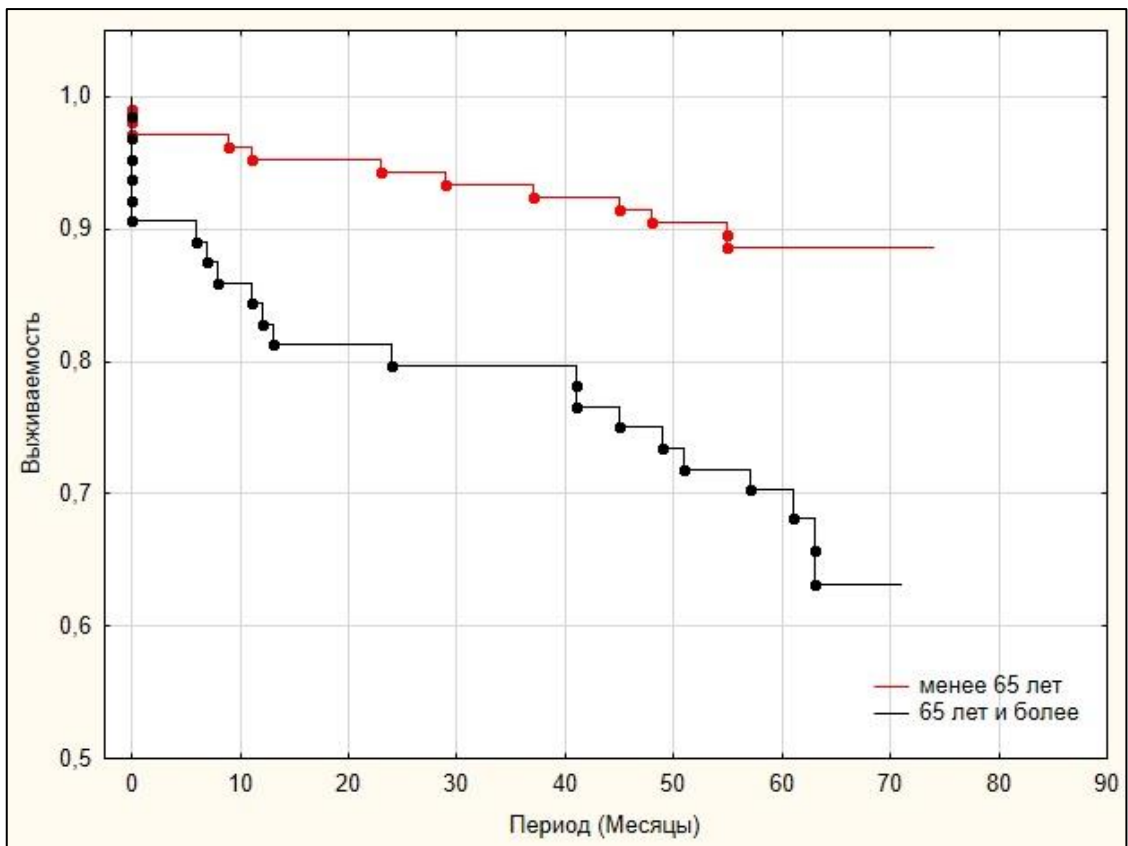
Общая кумулятивная выживаемость к концу периода наблюдения составила 79%. (рисунок 15 А). В группе пациентов моложе 65 лет выживаемость составила 88,6%, а в группе пациентов 65 лет и старше — 63,1%. (Log-Rank Test=-3,61, p<0,001) (рисунок 15

Б). После успешного ЧКВ, кумулятивная выживаемость пациентов составила 83,4%, а после неуспешного ЧКВ - 55,6% (Log-Rank Test=-3,62, $p<0,001$) (рисунок 15 Г). В группе с сохранной ФВ ЛЖ выживаемость составила 87,3%, в группе с промежуточной ФВ ЛЖ - 82,3%, а в группе с низкой ФВ ЛЖ - 56,5% (рисунок 15 В). Между группами пациентов с сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ не было обнаружено различий в показателе кумулятивной выживаемости. (Log-Rank Test=-0,85, $p=1,182$). При этом показатель кумулятивной выживаемости у пациентов с низкой ФВ был статистически значимо выше, чем у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ (Log-Rank Test=-2,75, $p=0,018$) и сохраненной ФВ ЛЖ (Log-Rank Test=-3,16, $p=0,005$). Кроме того, следует отметить, что первый летальный случай у пациентов с сохраненной сократительной функцией левого желудочка был зарегистрирован только через одиннадцать месяцев наблюдения.

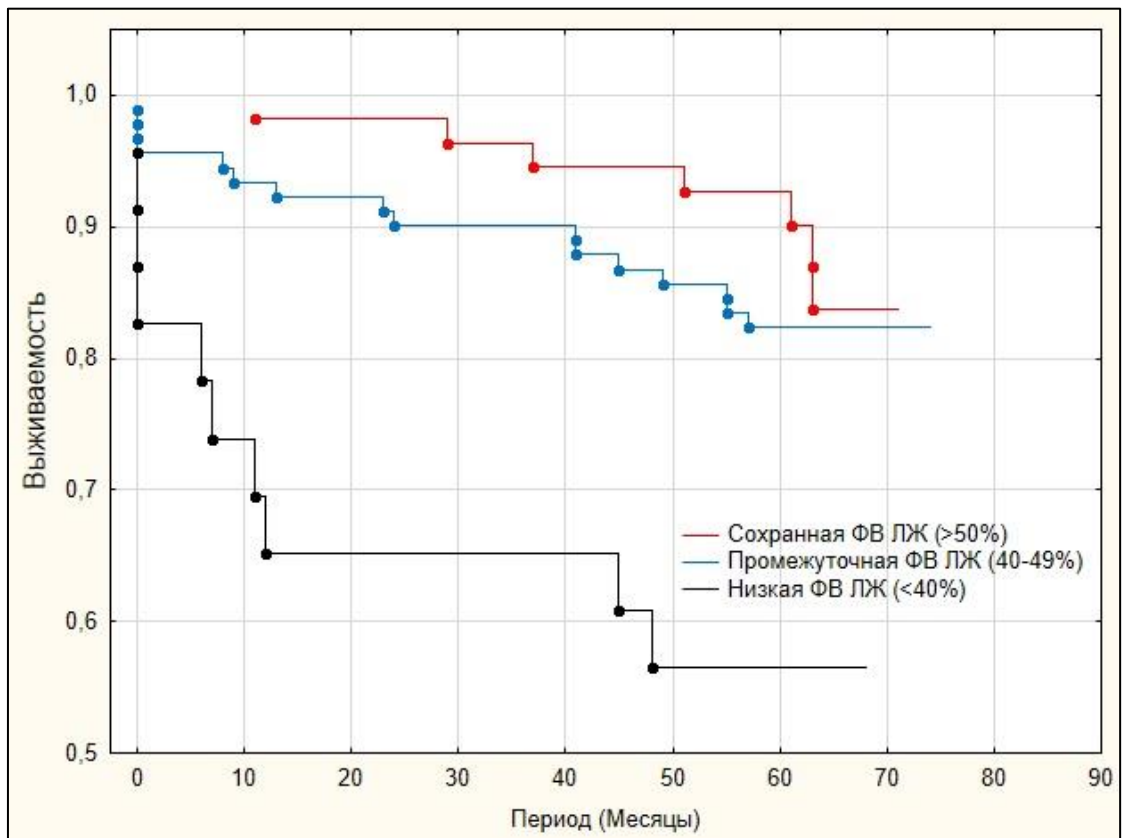
А.



Б.



В.



Г.

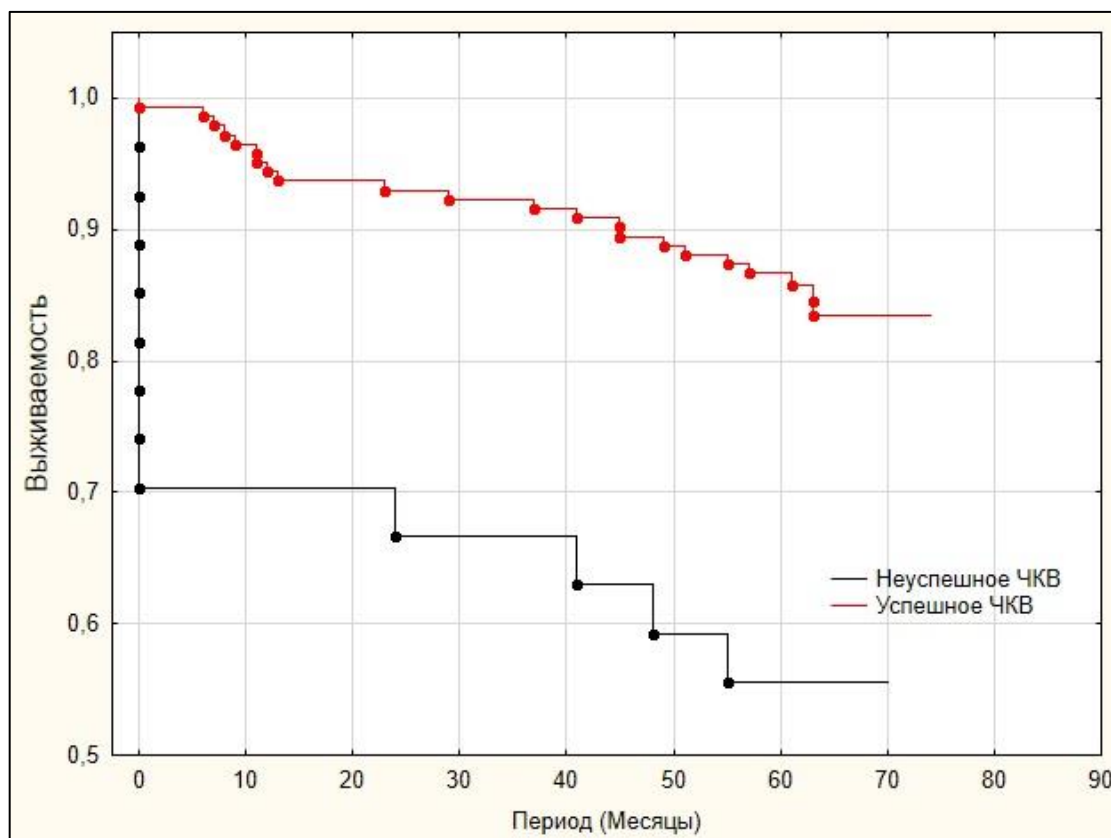


Рисунок 15. Выживаемость по данным 5 - летнего наблюдения (анализ Каплана-Мейера). А – выживаемость в общей группе пациентов; Б - выживаемость в зависимости от возрастной группы; В - выживаемость в зависимости от фракции выброса левого желудочка при выписке; Г – выживаемость в зависимости от достижения ангиографического успеха ЧКВ

Кроме того, мы исследовали изменение фракции выброса левого желудочка в течение всего периода наблюдения (рисунок 16). Было обнаружено, что только 8,7% случаев в группе с низкой фракцией выброса ЛЖ при выписке (меньше 40%) определялось ее восстановление до нормальных значений (более 50%). При промежуточной фракции выброса левого желудочка (40-49%), ее восстановление до нормальных значений происходило в 76,3% случаев.

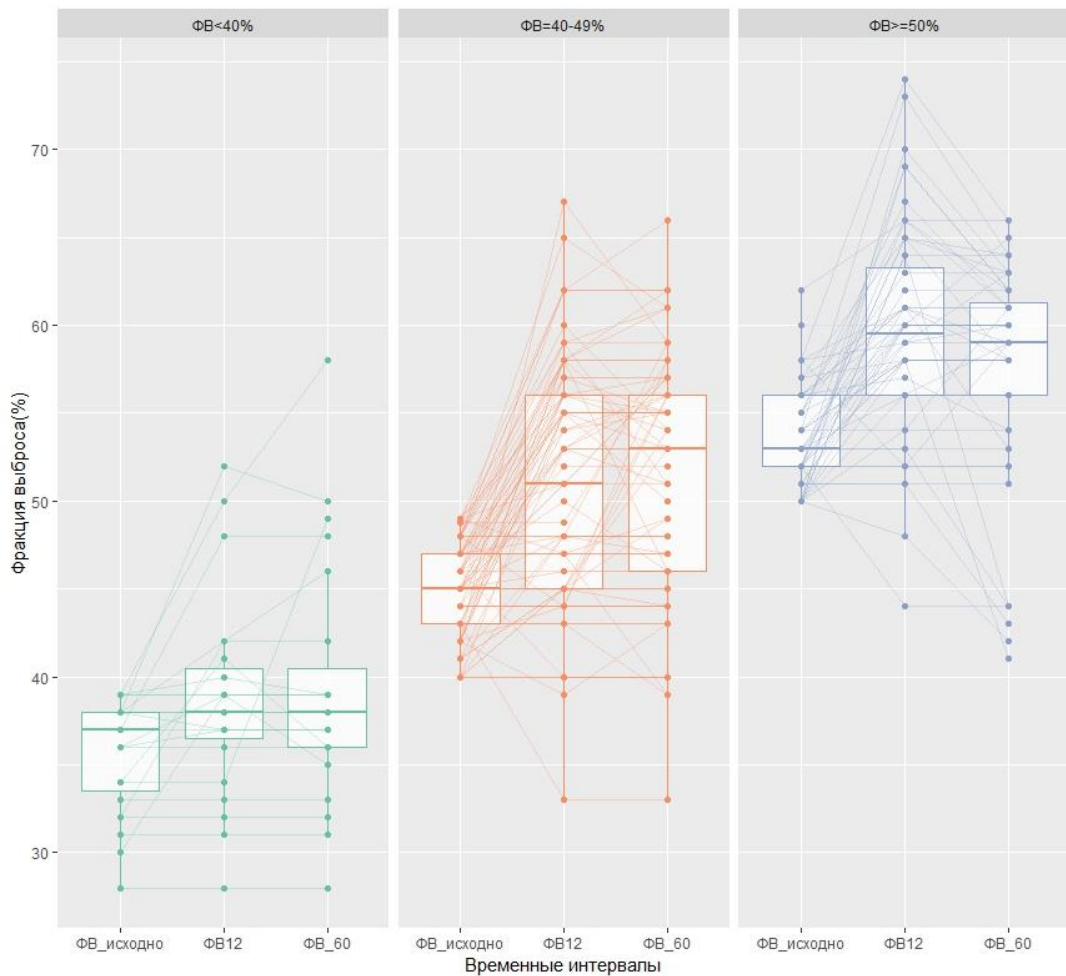


Рисунок 16. Изменение фракции выброса левого желудочка в течение всего периода наблюдения

Таким образом, по результатам пяти лет наблюдения у пациентов с острым ИМпСТ определялись высокие показатели смертности и развития основных неблагоприятных кардио-церебральных событий (МАССЕ). Развитие повторных инфарктов миокарда, инсультов и повторная реваскуляризация коронарного русла в результате прогрессирования атеросклероза были основными причинами высокой частоты событий МАССЕ. Повторные сердечно-сосудистые события также были основной причиной смертности этих больных. Предикторами летальности были возраст, неуспешная реваскуляризация, фракция выброса левого желудочка после при выписке. У пациентов с сохраненной ($>50\%$) и промежуточной (40-49%) ФВ ЛЖ после ЧКВ, показатель кумулятивной выживаемости за 5 летний период наблюдения не различался. При этом в группе пациентов с низкой ФВ ЛЖ кумулятивная выживаемость была статистически значимо хуже в сравнении с больными с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. В большинстве случаев у пациентов с промежуточной фракцией выброса при

выписке, за период наблюдения определялось ее восстановление до нормальных значений (>50%). Кумулятивная выживаемость пациентов после успешного ЧКВ была статистически значимо выше, а положительный эффект успешной реперфузии реализовывался уже на госпитальном этапе и продолжал увеличиваться до конца периода наблюдения.

5.3 Результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST через 10 лет после эндоваскулярной реваскуляризации

Через десять лет после эндоваскулярной реваскуляризации по поводу острого ИМпST у 204 пациентов (72,1%) была получена информация о состоянии здоровья. При этом 172 (84,3%) больных прошли очный осмотр, а 32 (15,7%) — телефонный опрос или письменное анкетирование.

Клиническая и ангиографическая характеристики больных представлены в таблице 26. Было определено, что большинство пациентов были мужчинами трудоспособного возраста. Такие факторы риска как курение и ожирение определялись менее, чем в половине случаев. Артериальная гипертония определялась у большинства пациентов, а сахарный диабет у каждого шестого пациента. Количество больных с выраженной острой сердечной недостаточностью (Killip III-IV) составила 5,4%.

Таблица 26. Исходная клинико-ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Абсолютное число	%
Возраст, годы	57,1±9,7	
Мужской пол	159	77,9
Курение	95	46,6
Ожирение	74	36,3
ИБС в анамнезе	79	38,7
ИМ в анамнезе	36	17,6
ЧКВ в анамнезе	17	8,3
КШ в анамнезе	-	-
Сахарный диабет в анамнезе	32	15,7
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	7,8±3,1	

Артериальная гипертония в анамнезе		164	80,4
Хроническая болезнь почек		2	1,0
Хроническая обструктивная болезнь легких		12	5,9
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	181	88,7
	II	12	5,9
	III	5	2,5
	IV	6	2,9
Желудочковые нарушения ритма		19	9,3
Полная атриовентрикулярная блокада		6	2,9
Фибрилляция предсердий		14	6,9
Медиана времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар, минуты		120 [80;210]	
Медиана времени «дверь-баллон», минуты		60 [45;80]	
Медиана времени от начала болевого синдрома до введения тромболитика*, минуты		92,5 [51,3;160]	
Медиана общего времени ишемии миокарда, минуты		185 [135;293,8]	
Прямая госпитализация (самообращение/служба СМП)		197	96,6
Локализация инфаркт-связанной артерии	ствол ЛКА	-	-
	ПМЖА	91	44,6
	ОВ ЛКА	34	16,7
	ПКА	75	36,8
	артерии второго порядка	7	3,5
Не инфаркт-связанное гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА		4	2
Количество баллов по шкале SYNTAX		15,5 [7,5;24]	
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		149	73
Использование стентов с антипролиферативным покрытием		45	23,4
Трансрадиальный доступ		-	-
Тромболизис на догоспитальном этапе		24	11,8

Первичное ЧКВ	180	88,2
«Спасительное» ЧКВ	13	6,4
Среднее количество имплантированных стентов	1,2±0,5	
* - в случае использования фармако-инвазивной стратегии		

Госпитальные результаты лечения и результаты наблюдения за 10 лет представлены в таблице 27.

Таблица 27. Госпитальные результаты лечения и результаты 10-летнего наблюдения

Показатель	Госпитальные результаты		Результаты 10-летнего наблюдения	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Смерть от всех причин	8	3,9	52	25,5
Смерть от сердечно-сосудистых причин	8	3,9	39	19,1
Рецидив /повторный инфаркт миокарда	2	1,0	44	21,6
Тромбоз стента	2	1,0	3	1,5
Рестеноз в стенте	-	-	28	13,7
Коронарное шунтирование	-	-	11	5,4
Инсульт	-	-	21	10,3
МАССЕ (смерть, повторный инфаркт миокарда, рестеноз и/или тромбоз стента, инсульт)	10	4,9	101	49,5
Неполная реваскуляризация коронарного русла	103	50,5	55	27

По результатам анализа ангиографической характеристики было выявлено, что в большинстве случаев инфаркт-связанной была передняя межжелудочковая артерия. У большинства пациентов определялась тотальная тромботическая окклюзия инфаркт-связанной артерии. Менее, чем у четверти пациентов применялись стенты с антипролиферативным покрытием. Рутинные ЧКВ после успешной догоспитальной

тромболитической терапии выполнялись у 5,4% пациентов, при этом спасительные ЧКВ у 6,4% больных. Необходимо отметить, что все вмешательства выполнялись с использованием трансфemorального доступа.

Период наблюдения составил $120,1 \pm 9,5$ месяца. Необходимо отметить, что госпитальная летальность составила менее 4%, при этом каждый четвертый пациент умер в течение периода наблюдения. У 75% больных смерть наступила от сердечно-сосудистых причин. У половины пациентов за период наблюдения регистрировались основные неблагоприятные кардио-церебральные события (МАССЕ). У трети пациентов не была достигнута полная реваскуляризация миокарда.

5.4 Анализ факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST по результатам 10-летнего наблюдения

С использованием унивариантного анализа было проанализированы клинические, лабораторные и ангиографические факторы, которые могли быть потенциально связаны с летальным исходом по результатам 10-летнего наблюдения. В таблице 28 представлены результаты унивариантного и мультивариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 28. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на смертность по данным 10-летнего наблюдения

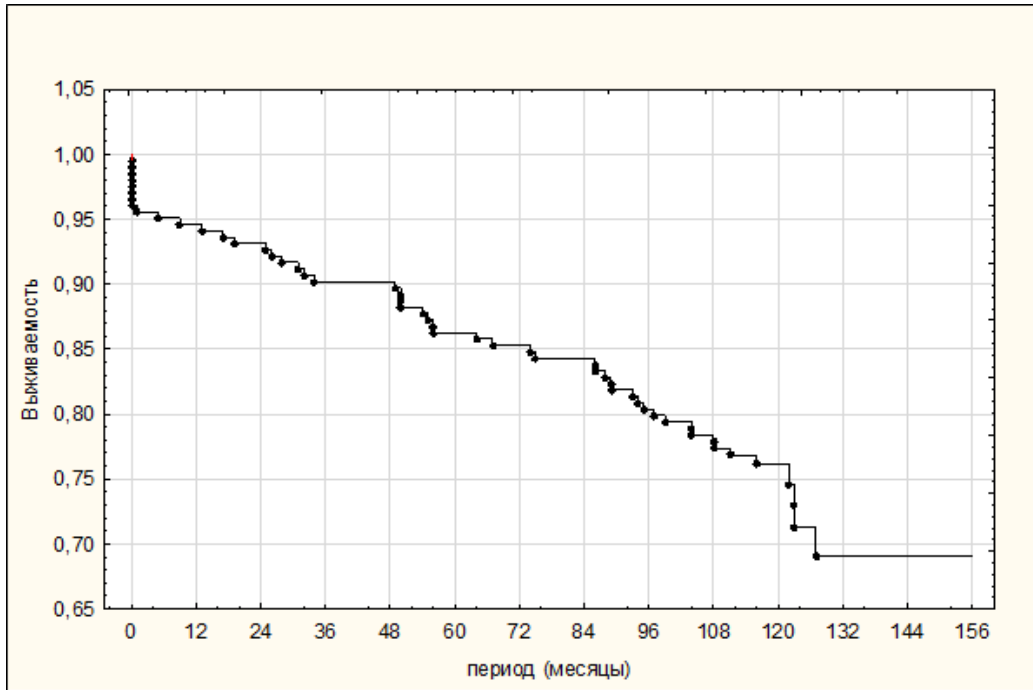
	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,06 (1,03;1,10)	<0,001	1,05 (1,02-1,09)	0,002
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	2,19 (1,27;3,78)	0,005		
Фракция выброса левого желудочка, %	0,93 (0,88;0,97)	0,001		
Размер асинергии левого желудочка, %	1,05 (1,02;1,08)	<0,001		
Общее время ишемии	1,001	0,043		

миокарда, минуты	(1,00;1,002)			
Степень поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, баллы	1,04 (0,10;1,08)	0,091		
Многососудистое поражение коронарного русла	2,36 (1,36;4,07)	0,002		
Неполная реваскуляризация	4,79 (2,76;8,33)	<0,001	3,76 (2,01;7,03)	<0,001
Использование стентов с антипролиферативным покрытием	0,44 (0,19;1,05)	0,064		
Неуспешное ЧКВ	3,51 (1,65;7,47)	0,001	7,25 (1,67;31,4)	0,008
Выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV)	5,04 (2,26;11,3)	<0,001		
Фибрилляция предсердий	2,08 (0,89;4,86)	0,093		

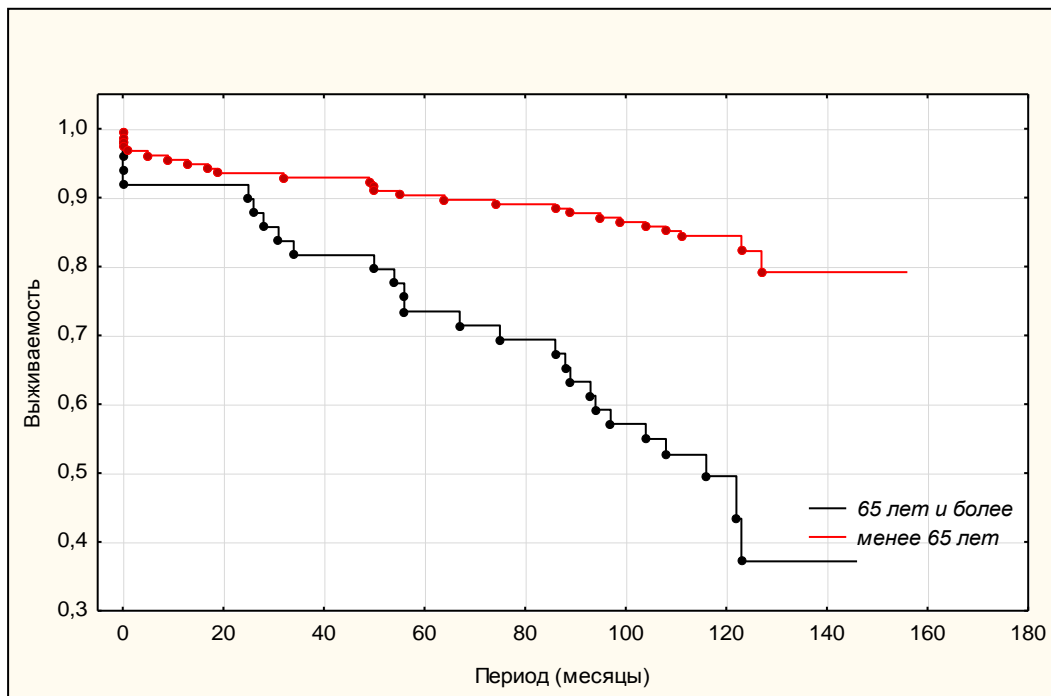
По результатам унивариантного анализа было выявлено 9 предикторов летального исхода за период наблюдения. Дополнительно в регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса было включено 3 предиктора, имеющих уровень статистической значимости $>0,05$, но менее 0,01. К ним относятся: степень поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, использование стентов с антипролиферативным покрытием, фибрилляция предсердий. По результатам мультивариантного анализа предикторами летального исхода через 10 лет наблюдения явились возраст, неполная реваскуляризация коронарного русла и неуспешное ЧКВ.

На рисунке 17 представлен анализ Каплана-Мейера, характеризующий общую выживаемость пациентов, а также выживаемость в зависимости от возраста, полноты реваскуляризации коронарного русла и достижения ангиографического успеха ЧКВ

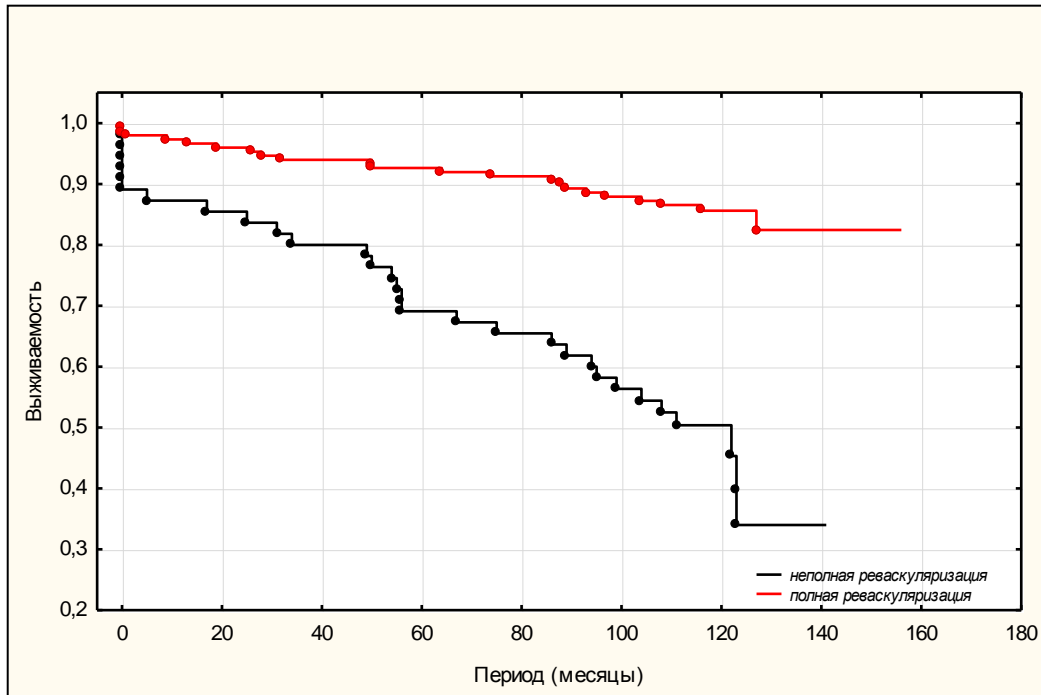
А.



Б.



В.



Г.

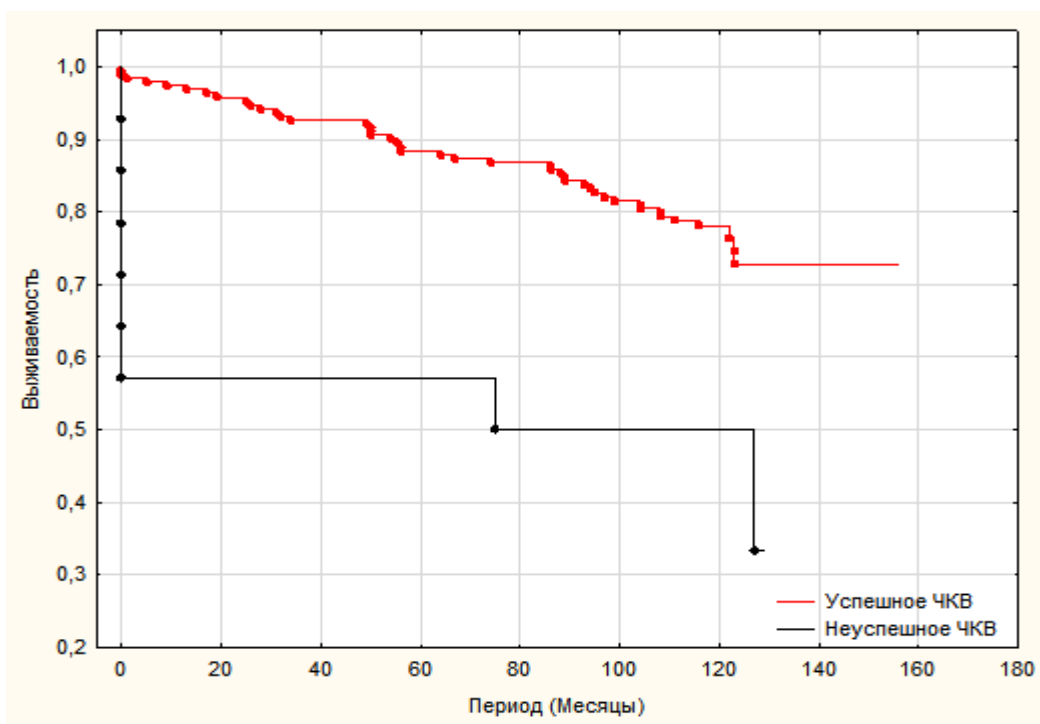


Рисунок 17. Выживаемость по данным 10-летнего наблюдения (анализ Каплана-Мейера). А – выживаемость в общей группе пациентов; Б - выживаемость в зависимости от возрастной группы; В - выживаемость в зависимости от полноты реваскуляризации; Г – выживаемость в зависимости от достижения непосредственного ангиографического успеха ЧКВ

После окончания периода наблюдения кумулятивная выживаемость пациентов составила 69%. (рисунок 17 А). При этом кумулятивная выживаемость составила 79,2% у больных в возрасте менее 65 лет, и 37,2% у больных в возрасте ≥ 65 лет (Log-Rank Test = 5,013, $p < 0,001$) (рисунок 17 Б). Выживаемость пациентов в группе с полной реваскуляризацией миокарда составила 82,4%, а в группе с неполной реваскуляризацией — 34% (Log-Rank Test = 5,767, $p < 0,001$) (рисунок 17 В). При достижении ангиографического успеха ЧКВ, выживаемость составила 72,8%, в то время как в группе, где успех ЧКВ не был достигнут - 33,3% (Log-Rank Test = -2,99, $p < 0,003$). (рисунок 17 Г).

Таким образом, по результатам наблюдения за 10 лет после проведения ЧКВ у больных с острым ИМпST определялись высокие показатели летальности. Повторные инфаркты миокарда, инсульты и повторная реваскуляризация из-за прогрессирующего атеросклероза являются основными причинами высокой частоты основных неблагоприятных кардио-церебральных событий (МАССЕ). Повторные сердечно-сосудистые события были основной причиной летальных исходов. Основными факторами, связанными с летальным исходом в течение 10-летнего периода наблюдения были возраст ≥ 65 лет, неполная реваскуляризация миокарда и неуспешное ЧКВ.

ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ ГОРОДА С КРУГЛОСУТОЧНО ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ ЦЕНТРОМ ЧКВ

6.1 Госпитальные результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией в общей группе пациентов

С целью изучения влияния фармакоинвазивной стратегии на госпитальные результаты лечения пациентов с острым ИМпST в условиях города с круглосуточно функционирующим центром ЧКВ, в анализ было включено 316 пациентов. Всем больным проводилась догоспитальная тромболитическая терапия полной дозой препарата тенектеплаза, в последующем выполнялись ЧКВ. Группу сравнения составили 1333 пациента с острым ИМпST, кому выполнялись первичные ЧКВ. С целью исключения вероятности систематической ошибки при сравнении результатов лечения и достижения сопоставимости групп применяли метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching).

По результатам анализа клинико-демографической характеристики (таблица 29), пациенты группы фармако-инвазивной стратегии были моложе, среди них было больше мужчин.

Таблица 29. Исходные клинико-ангиографические характеристики обеих групп до псевдорандомизации

Показатель	Фармако-инвазивная стратегия (n=316)	Первичная инвазивная стратегия (n= 1333)	SMD	p
Возраст, годы	57,7±10,5	60,1±11,8	0,209	0,001
Мужской пол	254 (80,4)	956 (71,7)	0,204	0,002
Индекс массы тела	28,9±4,7	29,1±5,2	0,031	0,893

Сахарный диабет в анамнезе		48 (15,2)	248 (18,6)	0,083	0,155
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л		8,7±3,3	8,7±3,8	0,006	0,134
ИБС в анамнезе		81 (25,6)	478 (35,9)	0,223	0,001
Артериальная гипертония в анамнезе		235 (74,4)	1089 (81,7)	0,178	0,003
Хронические болезни почек		17 (5,4)	139 (10,4)	0,188	0,006
ИМ в анамнезе		50 (15,8)	226 (17,0)	0,031	0,628
Кардиогенный шок при поступлении		9 (2,8)	51 (3,8)	0,048	0,404
Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин		126,5 [85;205]	124 [85;240]		0,628
Время от поступления в стационар до реваскуляризации, мин		175 [87,3;508,8]	67 [50;100]		<0,001
Локализация инфаркт-связанной артерии	Ствол левой коронарной артерии	3 (0,9)	16 (1,2)		0,704
	Передняя межжелудочковая артерия	142 (44,9)	604 (45,4)		0,878
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	37 (11,7)	165 (12,4)		0,734
	Правая коронарная артерия	127 (40,2)	505 (38,0)		0,466
	Ветви второго порядка	11 (3,5)	63 (4,7)		0,333
Количество баллов по шкале Syntax		9 [8;17]	12,5 [9;22,5]		<0,001
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		110 (34,8)	930 (69,9)		<0,001
Использование стентов с лекарственным покрытием		155 (50,7)	486 (38,5)		<0,001
Трансрадиальный доступ		246 (77,8)	891 (66,8)		<0,001

У больных в этой группы реже определялись ИБС, АГ и хроническая болезнь почек в анамнезе. У пациентов после догоспитальной тромболитической терапии, определялось увеличение времени от поступления в стационар до реваскуляризации. При этом количество баллов по шкале Syntax у пациентов группы фармако-инвазивной стратегии было статистически значимо ниже, также у них реже определялся коронарный тромбоз степени TTG 4-5, чаще использовались стенты с антипролиферативным покрытием, применялся трансрадиальный доступ.

При оценке госпитальных результатов (таблица 30) вмешательств было определено, что в группе пациентов, подвергнутых фармако-инвазивной стратегии, ангиографический успех ЧКВ достигался с более высокой частотой. Также у пациентов этой группы была выше фракция выброса ЛЖ и ниже размер асинергии миокарда ЛЖ.

Таблица 30. Госпитальные результаты лечения в обеих группах до псевдорандомизации

Показатель	Фармако-инвазивная стратегия (n=316)	Первичная инвазивная стратегия (n=1333)	p
Ангиографический успех	299 (94,6)	1199 (89,9)	0,010
Феномен no-reflow	14 (4,4)	89 (6,7)	0,138
Летальность	11 (3,5)	73 (5,5)	0,147
Тромбоз стента	7 (2,2)	15 (1,1)	0,167
Рецидив ИМ	8 (2,5)	24 (1,8)	0,397
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	17 (5,4)	96 (7,2)	0,249
Инсульт	1 (0,3)	3 (0,2)	0,573
Осложнения в месте пункции	14 (4,4)	66 (5,0)	0,696
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	47,3±6,4	46,0±6,8	0,003
Размер асинергии ЛЖ,%	27,1±11,1	29,1±11,0	0,004

6.2 Госпитальные результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией после псевдорандомизации (propensity score matching)

После проведения псевдорандомизации (propensity score matching) было образовано две группы по 312 пациентов. Проведенная сравнительная характеристика групп продемонстрировала их сопоставимость по клиническим параметрам и отсутствие различий во времени от возникновения болевого синдрома до момента госпитализации. (таблица 31). Медиана времени от развития болевого синдрома до применения тромболитического препарата у больных основной группы не изменилась после проведения псевдорандомизации и составила 95 [60;180] минут. В группе фармакоинвазивной стратегии чаще использовались стенты с лекарственным покрытием, а также определялось снижение частоты использования трансрадиального доступа. При этом в группе, где выполнялись первичные ЧКВ чаще определялся выраженный коронарный тромбоз TTG 4-5.

Таблица 31. Исходные характеристики обеих групп после псевдорандомизации

Показатель	Фармакоинвазивная стратегия (n=312)	Первичная инвазивная стратегия (n= 312)	SMD	p
Возраст, годы	57,6±10,5	57,4±11,4	0,022	0,955
Мужской пол	251 (80,4)	244 (78,2)	0,053	0,510
Индекс массы тела	29,0±4,8	29,1±5,2	0,043	0,525
Сахарный диабет в анамнезе	48 (15,4)	54 (17,3)	0,077	0,237
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	8,72±3,3	8,62±3,9	0,026	0,365
ИБС в анамнезе	81 (26)	79 (25,3)	0,021	0,920
Артериальная гипертония в анамнезе	231 (74)	238 (76,3)	0,054	0,538

Хронические болезни почек		17 (5,4)	19 (6,1)	0,024	0,851
ИМ в анамнезе		50 (16)	50 (16)	0,090	1,000
Кардиогенный шок при поступлении		9 (2,9)	7 (2,2)	0,036	0,804
Длительность от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин		120 [85;205]	120 [78,5;207,5]	0,018	0,558
Время от поступления в стационар до начала ЧКВ, мин		175 [85,5;552,5]	65 [47;90]		<0,001
Локализация инфаркт-связанной артерии	Ствол левой коронарной артерии	3 (1,0)	2 (0,6)		1,000
	Передняя межжелудочковая артерия	139 (44,6)	142 (45,5)		0,872
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	37 (11,9)	39 (12,5)		0,899
	Правая коронарная артерия	126 (40,4)	119 (38,1)		0,623
	Ветви второго порядка	11 (3,5)	15 (4,8)		0,541
	Многососудистое поражения коронарного русла		69 (22,1)	73 (23,4)	
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		107 (34,5)	220 (70,5)		<0,001
Использование стентов с лекарственным покрытием		155(51)	112 (37,1)		<0,001
Трансрадиальный доступ		69 (22,1)	119 (38,1)		<0,001

Отсутствие статистически значимых различий было обнаружено по каждому из анализируемых показателей при оценке госпитальных результатов вмешательств (таблица 32).

Таблица 32. Госпитальные результаты лечения после псевдорандомизации

Показатель	Фармако-инвазивная стратегия (n=312)	Первичная инвазивная стратегия (n= 312)	p
Ангиографический успех	298 (95,5)	296 (94,9)	0,708
Феномен no-reflow	14 (4,5)	13 (4,2)	0,844
Летальность	10 (3,2)	8 (2,6)	0,633
Тромбоз стента	7 (2,2)	4 (1,3)	0,368
Рецидив ИМ	8 (2,6)	5 (1,6)	0,410
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	16 (5,1)	14 (4,5)	0,708
Инсульт	-	1 (0,3)	1,000
Осложнения в месте пункции	14 (4,5)	19 (6,1)	0,458
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	47,3±6,4	46,9±6,2	0,320
Размер асинергии ЛЖ,%	26,9±11,1	27,6±10,9	0,390

Таким образом, использование фармакоинвазивной стратегии в лечении пациентов с острым ИМпСТ в условиях города с круглосуточно функционирующим ЧКВ- центром характеризуется сопоставимыми результатами в сравнении с первичной инвазивной стратегией.

**ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ
ФЕНОМЕНА НЕВОССТАНОВЛЕННОГО КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА («NO-
REFLOW») У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С
ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

**7.1 Разработка шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена
невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при проведении
чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом
миокарда с подъемом сегмента ST**

Для разработки шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в анализе были использованы данные 1280 пациентов с острым ИМпST. В обучающую выборку вошли 888 (70%) больных, в тестовую - 392 (30%) пациента. По основным клинико-ангиографическим характеристикам обучающая и контрольная выборки были полностью сопоставимы (Таблица 33, все $p > 0,05$). В обучающей выборке феномен «no-reflow» был выявлен у 47 (5,3%) больных, в то время как в контрольной выборке в 20 (5,1%) случаях.

Таблица 33. Основные клинико-ангиографические показатели обучающей и тестовой выборок

Показатель	Обучающая выборка (n=888)	Тестовая выборка (n=392)
Возраст, лет	59 ±11	60 ±11
Мужской пол	664 (74,8%)	286 (73,0%)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 (5%)	28,6 (4,8%)
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	8,4 (3,5%)	8,6(3,6%)
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л	8,75 (3,37%)	8,59 (3,38%)
Курение	336 (40,7%)	158 (42,7%)
ИБС в анамнезе	300 (33,9%)	136 (35,0%)
Дислипидемия	760 (85,8%)	330 (84,4%)
ЧКВ в анамнезе	85 (9,6%)	33 (8,5%)
АКШ в анамнезе	8 (0,9%)	1 (0,3%)

СД в анамнезе		146 (16,4%)	66 (16,8%)
ИМ в анамнезе		145 (16,4%)	68 (17,3%)
АГ в анамнезе		705 (79,6%)	310 (79,1%)
ОНМК в анамнезе		51 (5,8%)	17 (4,4%)
Хронические заболевания почек		59 (6,6%)	32 (8,2%)
Тромболизис на догоспитальном этапе		167 (18,8%)	77 (19,6%)
Многососудистое поражение коронарного русла		244 (27,5%)	107 (27,3%)
Степень коронарного тромбоза TTG 4-5		582 (65,5%)	245 (62,5%)
Локализация инфаркт-связанной артерии	Ствол левой коронарной артерии	9 (1,0%)	2 (0,5%)
	Передняя межжелудочковая артерия	404 (45,5%)	172 (43,9%)
	Правая коронарная артерия	347 (39,1%)	148 (37,8%)
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	105 (11,8%)	53 (13,5%)
	Диагональные ветви	6 (0,7%)	5 (1,3%)
	Ветви тупого края	20 (2,3%)	7 (1,8%)
	Интермедиарная артерия	7 (0,8%)	6 (1,5%)
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии		443 (49,9%)	192 (49,0%)
Трансфеморальный доступ		556 (62,6%)	243 (62,0%)
Время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, часы	до 1 часа	155 (17,5)	87 (22,2)
	до 2 часов	264 (29,7)	106 (27)
	до 3 часов	127 (14,3)	74 (18,9)
	до 6 часов	177 (19,9)	56 (14,3)
	до 12 часов	92 (10,4)	34 (8,7)
	до 24 часов	27 (3,0)	13 (3,3)
	более 24 часов	46 (5,2)	22 (5,6)
Локализация инфаркта миокарда	передний	410 (46,4%)	175 (44,8%)
	нижний	434 (49,1%)	200 (51,2%)
	циркулярный	39 (4,4%)	16 (4,1%)
Острая сердечная	KillipI	824 (92,9%)	354 (90,5%)

недостаточность (по Killip)	KillipII	33 (3,7%)	22 (5,6%)
	KillipIII	10 (1,1%)	2 (0,5%)
	KillipIV	20 (2,3%)	13 (3,3%)

На первом этапе исследования по результатам анализа значений IV и V коэффициента Крамера был проведен отбор переменных. Были отобраны следующие переменные: возраст, уровень глюкозы крови, время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, содержание нейтрофилов в крови, прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, исходный кровоток по шкале TIMI, индекс массы тела, класс острой сердечной недостаточности по Killip. Все отобранные переменные были включены в последующий анализ, так как между ними не определялось сильных корреляционных связей.

На втором этапе все непрерывные переменные были классифицированы на категории. Среди них: возраст (≤ 61 ; > 61 , лет), уровень глюкозы крови ($\leq 6,96$; $> 6,96$, ммоль/л), содержание нейтрофилов (< 6 ; $6 - 11,44$; $> 11,4$, $\cdot 10^9$ /л), индекс массы тела (≤ 33 ; > 33 , кг/м²). Качественные переменные также были классифицированы на категории: острая сердечная недостаточность (по Killip) (Killip I-II; Killip III-IV), время от начала болевого синдрома до реваскуляризации (< 1 ; $1 - 3$; > 3 , часы).

На третьем этапе в финальную модель бинарной логистической регрессии было включено 6 независимых переменных.

На четвертом этапе в результате преобразования данных логистической регрессии каждому значению переменной был присвоен скоринговый балл от 0 до 7 (таблица 34).

Таблица 34. Независимые предикторы развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ и рассчитанные скоринговые баллы

Наименование переменной	Категории	WoE	Оценка регрессии	Скоринговый балл
Возраст, лет	≤ 61	-43,261	0,00822	5
	> 61	45,775	0,00822	7
Время от начала болевого	< 1	40,651	0,00985	7

синдрома реваскуляризации, часы	до 1 – 3	-86,375	0,00985	3
	>3	38,68	0,00985	7
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л	<6	25,562	0,01245	7
	6 - 11,44	-28,663	0,01245	5
	>11,4	39,762	0,01245	7
Уровень глюкозы крови, ммоль/л	≤ 6,96	-89,14	0,00944	3
	>6,96	34,968	0,00944	7
Степень коронарного тромбоза, TTG	0-3	42,709	0,00691	7
	4-5	-283,258	0,00691	0
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	Нет	59,66	0,00731	7
	Да	-140,373	0,00731	3
Примечание: WoE -Weight of Evidence				

Уровень отсечения скорингового балла составил 35. Таким образом до 35 баллов вероятность развития феномена «no-reflow» расценивалась как низкая, при значении 35 баллов и более - вероятность развития феномена «no-reflow» расценивалась как высокая (таблица 35).

Чувствительность модели была равна 69%, специфичность - 81%. Площадь под кривой (AUC) составила 0,841 ($p < 0,001$) (рисунок 18). На тестовой выборке модель продемонстрировала схожие показатели диагностической точности. По результатам анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,749 ($p < 0,001$), при чувствительности 70% и специфичности 80%.

Таблица 35. Чувствительность и специфичность значений скоринговых баллов в оценке риска развития феномена «no-reflow» в обучающей выборке

Скоринговый балл	Нет «no-reflow»	Есть «no-reflow»	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
19	20	0	0,024	1,000	1,000	0,054
20	6	0	0,031	1,000	1,000	0,055
21	19	0	0,054	1,000	1,000	0,056
22	2	0	0,056	1,000	1,000	0,056
23	47	0	0,112	1,000	1,000	0,059
24	12	0	0,126	1,000	1,000	0,060
25	61	1	0,199	0,979	0,994	0,064
26	32	0	0,237	0,979	0,995	0,067
27	35	0	0,278	0,979	0,996	0,070
28	27	0	0,310	0,979	0,996	0,073
29	38	0	0,356	0,979	0,997	0,078
30	64	0	0,432	0,979	0,997	0,088
31	35	0	0,473	0,979	0,997	0,094
32	48	0	0,530	0,979	0,998	0,104
33	18	0	0,552	0,979	0,998	0,109
34	90	5	0,659	0,872	0,989	0,125
35	25	3	0,688	0,809	0,985	0,127
36	88	7	0,793	0,660	0,977	0,151
37	17	3	0,813	0,596	0,973	0,151
38	78	3	0,906	0,532	0,972	0,240
39	9	1	0,917	0,511	0,971	0,255
40	53	13	0,980	0,234	0,958	0,393
41	9	5	0,990	0,128	0,953	0,429
42	8	6	1,000	0,000	0,947	
Примечание: PPV - положительная прогностическая значимость, NPV - отрицательная прогностическая значимость						

А

Б

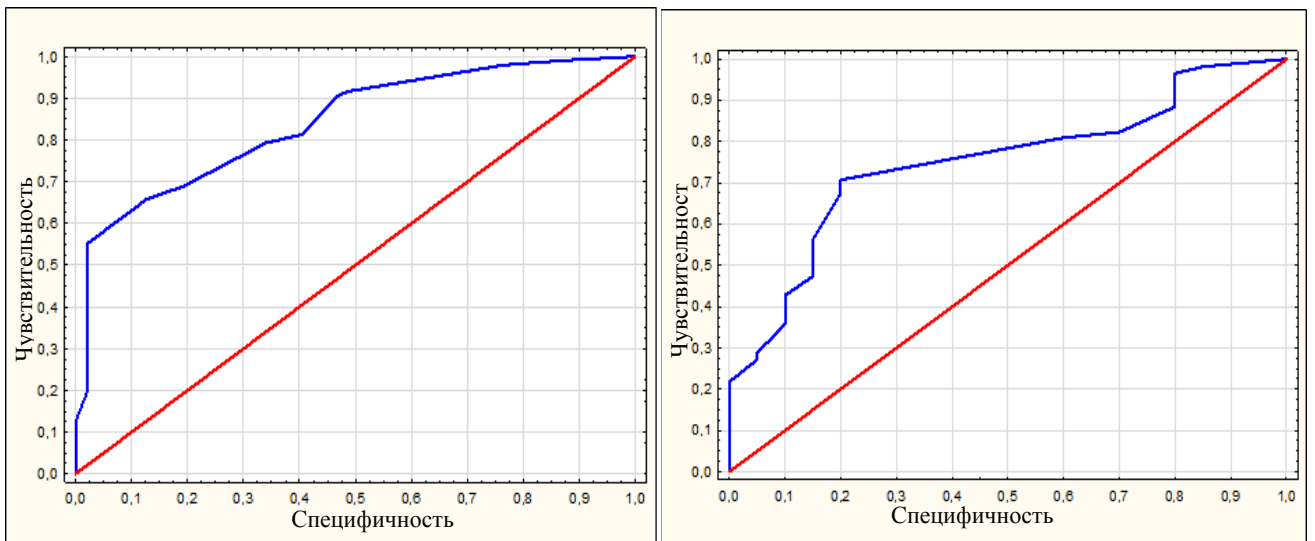


Рисунок 18. ROC - анализ в обучающей (А) и тестовой (Б) выборках

На основании скоринговой карты был создан калькулятор для использования в клинической практике (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020661255). Интерфейс калькулятора представлен на рисунке 19.

Феномен NO-REFLOW

Информация об изобретении
 Филиал Томского НИМЦ РАН
 Тюменский кардиологический научный центр
 Бессонов Иван Сергеевич и др.
[Свидетельство о регистрации № 2020661255, 21.09.2020](#)

Входные данные

Возраст (годы)

Длительность боли (часы)

Глюкоза крови (ммоль/л)

Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)

Степень коронарного тромбоза
 ТТГ "0-3" ТТГ "4-5"

Прямое стентирование:
 Возможно Нет

Выходные данные

Есть риск развития феномена NO-REFLOW

Скоринговый балл (точка разделения - 35 баллов)

Рисунок 19. Калькулятор расчета риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)

Разработанная шкала (бальная система) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпST включает в себя шесть показателей. К ним относятся: возраст, время от начала болевого синдрома до проведения реваскуляризации, содержание нейтрофилов в крови, уровень гликемии, степень коронарного тромбоза по TTG и техническую возможность прямого стентирования инфаркт-связанной артерии. Использование разработанной шкалы (бальной системы) позволяет с высокой точностью выявлять в рутинной клинической практике больных с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow».

7.1.1 Эффективность бальной системы (шкалы) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Для анализа диагностических возможностей разработанной шкалы с применением высокочувствительного визуализирующего метода было проведено пилотное исследование. Для диагностики феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») дополнительно к ангиографической оценке всем пациентам выполнялась миокардиальная контрастная эхокардиография. В исследование было включено 40 больных в возрасте от 39 до 82 лет, из них 31 мужчина и 9 женщин.

По результатам анализа у 13 (32,5%) больных был определен высокий риск развития феномена «no-reflow». В таблице 36 представлена клиническая характеристика больных этой группы пациентов в сравнении с пациентами низкого риска развития феномена «no-reflow».

В таблице 37 представлена ангиографическая характеристика пациентов. В результате анализа у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow» была выявлена тенденция к увеличению количества баллов по шкале Syntax.

Таблица 36. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от риска развития феномена «no-reflow»

Показатель	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», n=13	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», n=27	p
Возраст	64,8±8,7	59,8±10,2	0,078
Мужской пол	22 (81,5)	9 (69,2)	0,437
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±4,4	29,7±5,5	0,549
СД в анамнезе	2 (15,4)	1 (3,7)	0,242
ИБС в анамнезе	1 (7,7)	4 (14,8)	1,000
ИМ в анамнезе	-	1 (3,7)	1,000
АГ в анамнезе	10 (76,9)	18 (66,7)	0,716
ХБП в анамнезе	4 (30,8)	1 (3,7)	0,031
Реваскуляризация в анамнезе	1 (7,7)	1 (3,7)	1,000
Кардиогенный шок при поступлении	1 (7,7)	1 (3,7)	1,000
Догоспитальный тромболизис	1 (7,7)	2 (7,4)	1,000
Время от начала болевого синдрома до госпитализации, минуты	160 [100;203,5]	155 [80;255]	0,955
Время от госпитализации до начала ЧКВ (дверь-баллон), минуты	35 [23,5;106]	43 [30;66]	0,932
Общее время ишемии миокарда, минуты	230 [149;297,5]	200 [122;334]	0,887
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	77,8±17,7	84,8±24,7	0,549
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	10,6±4,2	7,9±1,9	0,018
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л	8,1±3,8	6,6±1,7	0,360

Таблица 37. Ангиографическая характеристика пациентов в зависимости от риска развития феномена «no-reflow»

Показатель		Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», n=13	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», n=27	p
Тип поражения коронарных артерий	однососудистое	8 (61,5)	15 (55,6)	1,000
	двухсосудистое	3 (23,1)	10 (37)	0,484
	многососудистое	2 (15,4)	2 (7,4)	0,584
Количество баллов по шкале Syntax		14,3±6,7	10,7±5,5	0,094
Инфаркт-связанная коронарная артерия	ПМЖВ	9 (69,2)	13 (48,1)	0,312
	ПКА	3 (23,1)	9 (33,3)	0,716
	ОВ/ВТК	1 (7,7)	5 (18,5)	0,643
Степень коронарного тромбоза по шкале TTG	1	-	4 (14,8)	0,284
	2	-	1 (3,7)	1,000
	3	-	2 (7,4)	1,000
	4	-	3 (11,1)	0,538
	5	13 (100)	17 (63)	0,016
Баллонная предилатация		6 (46,2)	4 (14,8)	0,052
Количество имплантированных стентов		1,0	1,2±0,4	0,360
Стенты антипролиферативным покрытием		11 (84,6)	25 (92,6)	0,584
Использованием ингибиторов ПвIIIa рецепторов тромбоцитов		1 (7,7)	-	0,325

У пациентов, имеющих высокий риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), более часто выявлялась полная тромботическая окклюзия (ТТГ5) инфаркт-связанной артерии. Также наблюдалась тенденция к более частому проведению баллонной предилатации перед стентированием.

При анализе госпитальных результатов лечения случаев летальности, развития нефатального инфаркта миокарда и тромбоза стента не было выявлено. Данные об ангиографических и эхокардиографических показателях, характеризующих перфузию миокарда, приведены в таблице 38. По результатам анализа определялась тенденция к снижению частоты достижения кровотока ТИМІ 3 после проведения ЧКВ у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). В этой же группе пациентов также наблюдалась статистически значимо более высокая частота выявления феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), как при использовании ангиографической, так и эхокардиографической оценки.

Таблица 38. Показатели реперфузии у пациентов в зависимости от риска развития феномена «no-reflow»

Показатель	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», n=13	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», n=27	p
Финальный кровоток ТИМІ 3	10 (76,9)	26 (96,3)	0,092
Миокардиальное свечение MBG 3	7 (53,8)	20 (74,1)	0,284
Ангиографический феномен «no-reflow»	6 (46,2)	3 (11,1)	0,038
Феномен «no-reflow» по данным миокардиальной контрастной эхокардиографии	8 (61,5)	5 (18,5)	0,011

Дискриминационная способность разработанной шкалы в определении нарушений миокардиальной перфузии по результатам контрастной эхокардиографии характеризовалась хорошим качеством (площадь под кривой (AUC) – 0,789 (p=0,003)) (рисунок 20). При этом чувствительность составила 62%, специфичность – 85%.

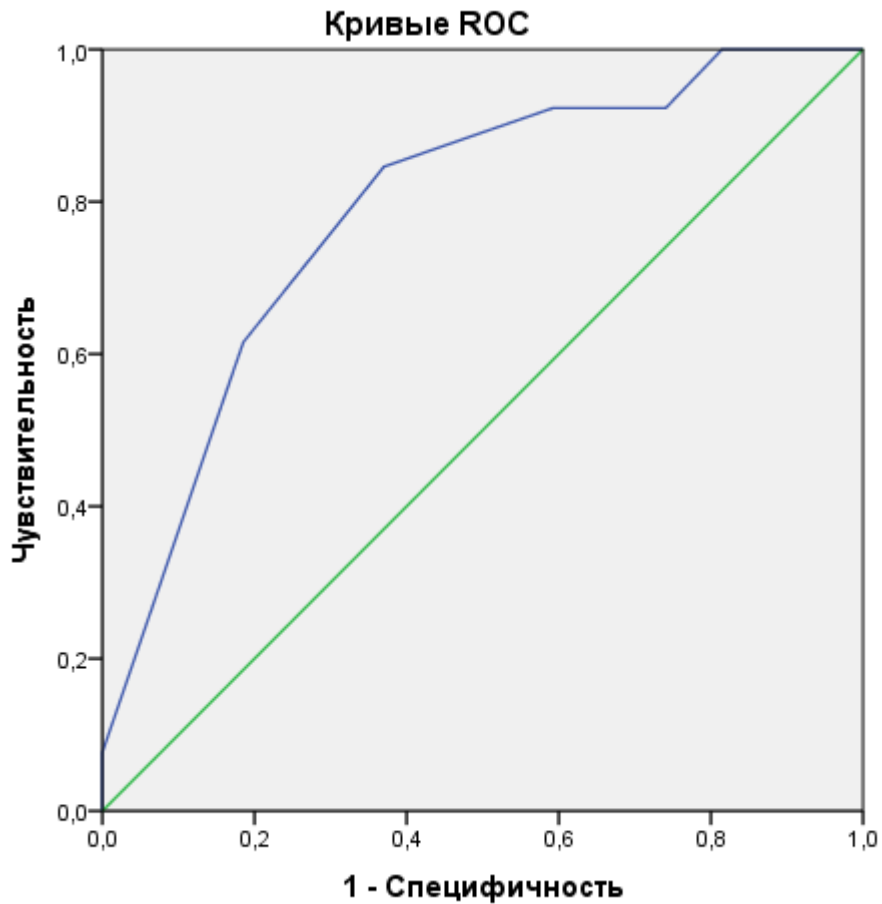


Рисунок 20. Результаты ROC-анализа

Таким образом, по результатам проведенного исследования было установлено, что использование разработанной шкалы оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow» обеспечивает высокую прогностическую точность в определении нарушений процессов перфузии миокарда на основе данных контрастной эхокардиографии. Полученные результаты подтверждают, что данная шкала может быть эффективным инструментом в клинической практике для предсказания развития микроваскулярной обструкции, определенной с использованием высокочувствительной диагностической методики.

7.2 Прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии в снижении частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

7.2.1 Прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии в сравнении со стентированием после баллонной преддилатации или мануальной тромбаспирации у пациентов с тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии в общей группе пациентов

В анализ было включено 924 пациента, у которых по данным ангиографии определялась полная тромботическая окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии (TTG 5). Прямое стентирование было выполнено 361 (39,1%) пациенту, которые составили основную группу исследования. В группу сравнения вошли 563 (60,9%) больных. Всем пациентам группы сравнения стентирование проводилось после мануальной тромбаспирации, баллонной преддилатации, либо комбинации этих методов. При этом баллонная преддилатация выполнялась у 514 (91,3%) больных, мануальная тромбаспирация у 81 (14,4%), а комбинация этих методов у 32 (5,7%) пациентов. Клинико-ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 39.

Таблица 39. Клинико-ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Прямое стентирование (n= 61)	Стентирование после преддилатации / тромбаспирации (n=563)	p	SMD
Возраст, годы	58,7±11,1	59,9±11,7	0,149	0,098
Мужской пол	249 (69)	410 (72,8)	0,235	0,085
Ожирение	143 (39,6)	227 (40,3)	0,884	0,014
Курение	131 (36,3)	199 (35,3)	0,825	0,02
ИБС в анамнезе	103 (28,5)	203 (36,1)	0,021	0,161

ЧКВ в анамнезе	22 (6,1)	61 (10,8)	0,019	0,171	
КШ в анамнезе	1 (0,3)	1 (0,2)	1,000	0,021	
Дислипидемия	312 (86,4)	504 (89,5)	0,186	0,095	
Сахарный диабет в анамнезе	71 (19,7)	94 (16,7)	0,288	0,077	
ИМ в анамнезе	44 (12,2)	97 (17,2)	0,047	0,143	
Артериальная гипертензия в анамнезе	294 (81,4)	455 (80,8)	0,881	0,016	
ОНМК в анамнезе	24 (6,6)	46 (8,2)	0,468	0,058	
Хроническая болезнь почек в анамнезе	28 (7,8)	57 (10,1)	0,272	0,083	
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе	45 (8,0)	25 (6,9)	0,638	0,041	
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л	8,9±3,6	8,6±3,6	0,192	0,088	
Тромболизис на догоспитальном этапе	48 (13,3)	49 (8,7)	0,035	0,147	
Кардиогенный шок при поступлении	16 (4,4)	25 (4,4)	1,000	<0,001	
Общее время ишемии миокарда, минуты	235 [155;390]	275 [168; 590]	<0,001	0,271	
Время от начала болевого синдрома до поступления в	до 2х часов	145 (40,2)	197 (35)	<0,001	0,294
	от 2х до 12 часов	166 (46)	223 (39,6)		
	от 12 часов и более	50 (13,9)	143 (25,4)		

стационар , мин					
Использование ИГ ПьШа рецепторов тромбоцитов		14 (3,9)	23 (4,1)	1,000	0,011
Локализация инфаркт- связанной коронарно й артерии	ствол ЛКА	2 (0,6)	-	<0,001	0,292
	ПМЖВ	136 (37,7)	288 (51,2)		
	ОА	62 (17,2)	70 (12,4)		
	ПКА	161 (44,6)	205 (36,4)		
Многососудистое поражение коронарного русла		84 (23,3)	163 (29)	0,067	0,130
Количество баллов по шкале Syntax		14,9±7,5	16,1±7,3	0,016	0,162

Пациенты были сопоставлены по полу и возрасту при анализе данных таблицы. В группе больных, где выполнялось прямое стентирование реже выявлялась ИБС и ИМ в анамнезе, ранее выполнялись ЧКВ. Также в этой группе чаще выполнялся догоспитальный тромболизис. Время от возникновения болевого синдрома до госпитализации и общее время ишемии миокарда были ниже в группе, где проводилось прямое стентирование. Также в этой группе была тенденция к снижению количества пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, что закономерно выражалось в более низком значении у них количества баллов по шкале Syntax. Между группами определялись статистические значимые различия по локализации инфаркт-связанной коронарной артерии.

Госпитальные результаты лечения пациентов представлены в таблице 40. По данным анализа госпитальных данных выполнение прямого стентирования инфаркт-связанной артерии ассоциировалось с более частым достижением ангиографического успеха и более низкой частотой развития феномена «no-reflow». В то же время, группа пациентов, в которой было выполнено стентирование после преддилатации, мануальной тромбоаспирации или их комбинации, имела более высокую частоту летальности и

развития основных неблагоприятных коронарных событий (МАСЕ). Однако, между сравниваемыми группами не было различий в частоте рецидива инфаркта миокарда и тромбоза стента. Фракция выброса левого желудочка была выше у пациентов, кому выполнялось прямое стентирование, и размер асинергии миокарда ЛЖ был статистически значимо ниже в этой же группе.

Таблица 40. Госпитальные результаты лечения

Показатель	Прямое стентирование (n=361)	Стентирование после предилатации/тромб оаспирации (n=563)	p
Ангиографический успех	340 (94)	500 (89)	0,006
Летальность	10 (2,8)	31 (5,5)	0,049
Тромбоз стента	5 (1,4)	11 (2)	0,525
Рецидив ИМ	5 (1,4)	16 (2,8)	0,150
Феномен микровазкулярной обструкции («no-reflow»)	14 (3,9)	47 (8,3)	0,008
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	15 (4,2)	47 (8,3)	0,013
Осложнения в месте пункции	18 (5)	28 (4)	0,950
Фракция выброса ЛЖ, %	46±6	45±7	0,002
Размер асинергии ЛЖ, %	28±11	37±11	<0,001

Таким образом, выполнение прямого стентирования в группе пациентов с острым ИМпST и полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии ассоциировалось с лучшими ангиографическими и клиническими результатами. При этом следует отметить, что группы имели существенные различия по клиническим и ангиографическим характеристикам.

7.2.2 Прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии в сравнении со стентированием после баллонной предилатации или мануальной тромбоаспирации у пациентов с тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии после псевдорандомизации (propensity score matching)

Для нивелирования влияния исходных межгрупповых клинических и ангиографических различий на результаты лечения, был применен метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching) 1:1.

После проведения псевдорандомизации (Propensity Score Matching) были сформированы 2 группы по 339 пациентов. Клинико-ангиографическая характеристика групп представлена в таблице 41.

Таблица 41. Клинико-ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Прямое стентирование (n=339)	Стентирование после предилатации / тромбоаспирации (n=339)	p	SMD
Возраст, годы	58,9±11,3	58,8±11,7	0,979	0,002
Мужской пол	236 (69,6)	241 (71,1)	0,737	0,032
Ожирение	135 (39,8)	127 (37,5)	0,581	0,048
Курение	119 (35,1)	129 (38,1)	0,473	0,061
ИБС в анамнезе	99 (29,2)	92 (27,1)	0,608	0,046
ЧКВ в анамнезе	22 (6,5)	20 (5,9)	0,873	0,024
КШ в анамнезе	1 (0,3)	1 (0,3)	1,000	<0,001
Дислипидемия	300 (88,5)	299 (88,2)	1,000	0,009
Сахарный диабет в анамнезе	67 (19,8)	60 (17,7)	0,555	0,053
ИМ в анамнезе	41 (12,1)	43 (12,7)	0,907	0,018
Артериальная гипертония в анамнезе	227 (81,7)	269 (79,4)	0,497	0,006

ОНМК в анамнезе		23 (6,8)	22 (6,5)	1,000	0,012
Хроническая болезнь почек в анамнезе		27 (8,0)	25 (7,4)	0,885	0,022
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе		24 (7,1)	25 (7,4)	1,000	0,011
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л		8,9±3,7	8,6±3,4	0,373	0,069
Тромболизис на догоспитальном этапе		38 (11,2)	36 (10,6)	0,902	0,019
Кардиогенный шок при поступлении		15 (4,4)	14 (4,1)	1,000	0,015
Общее время ишемии миокарда, минуты		235 [160;405]	230 [157;418]	0,627	0,037
Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин	до 2х часов	130 (38,3)	138 (40,7)	0,379	0,107
	от 2х до 12 часов	159 (46,9)	142 (41,9)		
	от 12 часов и более	50 (14,7)	59 (17,4)		
Использование ИГ ПьШа		14 (4,1)	19 (5,6)	0,475	0,069
Локализация инфаркт-связанной коронарной артерии	ствол ЛКА	2 (0,6)	-	0,139	0,181
	ПМЖВ	131 (38,6)	144 (42,5)		
	ОА	61 (18)	44 (13)		
	ПКА	145 (42,8)	151 (44,5)		
Многососудистое поражение коронарного русла		83 (24,5)	81 (23,9)	0,929	0,014
Количество баллов по шкале Syntax		15,1±7,5	15,4±7,0	0,627	0,037

При анализе клинико-ангиографической характеристики статистически значимых различий между группами не определялось, максимальное значение показателя стандартизированной разницы средних (SMD) составило 0,181, что соответствует достижению хорошего баланса групп.

Баланс переменных после псевдорандомизации представлен на рисунке 21.

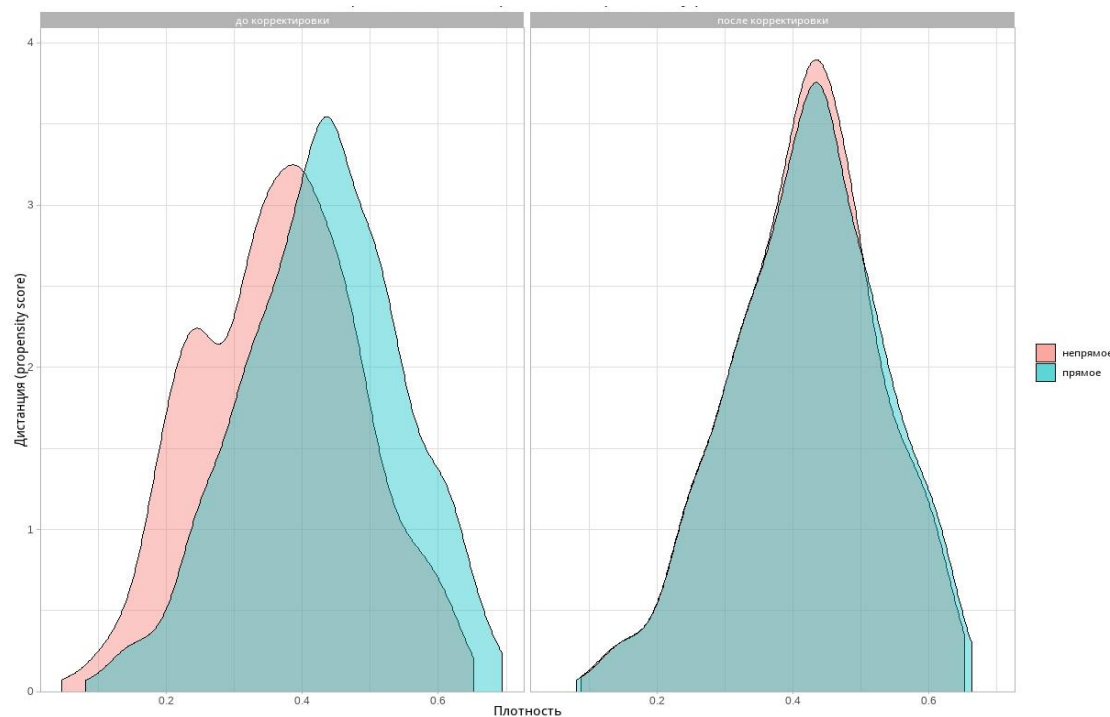


Рисунок 21. Оценка баланса ковариат до и после псевдорандомизации (Propensity Score Matching) с использованием метода Density plot

Результаты лечения пациентов после псевдорандомизации (Propensity Score Matching) представлены в таблице 42.

При анализе госпитальных результатов было определено, что в группе пациентов, где выполнялось прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, чаще достигался ангиографический успех, была ниже частота развития феномена «no-reflow». При этом статистически значимых различий по показателям летальности и развития событий MACE не определялось.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что проведение прямого стентирования (без предварительной дилатации или тромбаспирации) инфаркт-связанной коронарной артерии при исходной ее полной тромботической окклюзии (TTG 5), ассоциируется со снижением частоты развития феномена невозстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

Таблица 42. Госпитальные результаты лечения

Показатель	Прямое стентирование (n=339)	Стентирование после предилатации / тромбоаспирации (n=339)	p
Непосредственный ангиографический успех	318 (94)	298 (88)	0,008
Летальность	10 (2,9)	14 (4,1)	0,427
Тромбоз стента	5 (1,5)	4 (1,2)	0,925
Рецидив ИМ	4 (1,2)	5 (1,5)	0,925
Феномен микроваскулярной обструкции («no-reflow»)	14 (4,1)	28 (8,3)	0,026
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	14 (4,1)	20 (5,9)	0,310
Осложнения в месте пункции	17 (5)	17 (5)	1,000
Фракция выброса ЛЖ, %	46±6	46±7	0,217
Размер асинергии ЛЖ, %	28±11	29±11	0,311

7.2.3 Сравнение результатов мануальной тромбоаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и выраженным коронарным тромбозом

В исследование было включено 227 пациентов с острым ИМпST, у которых на исходной ангиографии определялась полная тромботическая окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии. При проведении коронарного проводника через зону окклюзию у всех пациентов частично (TIMI I-II) или полностью (TIMI III) восстанавливался кровоток по артерии, что позволило выполнить прямое стентирование без использования баллонной предилатации или мануальной тромбоаспирации.

В основную группу исследования было включено 25 пациентов, которым в период с 2012 по 2015 годы перед проведением стентирования применяли метод мануальной тромбоаспирации, который на момент проведения исследования был

рекомендован Европейским и Американским кардиологическими обществами (класс рекомендаций IIa).

Группу сравнения составили 202 пациента, кому проводилось прямое стентирование в тот же период времени.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 43.

Таблица 43. Клиническая характеристика пациентов

Показатели		Стентирование после тромбоаспирации (n=25)	Прямое стентирование (n=202)	<i>p</i>
Возраст, годы		58,2±13,1	58,5±11,7	0,928
Мужской пол		17 (68)	141 (69,8)	0,853
ИБС в анамнезе		12 (48)	65 (32,3)	0,119
ЧКВ в анамнезе		4 (16)	15 (7,5)	0,143
КШ в анамнезе		-	2 (1)	0,791
Сахарный диабет в анамнезе		2 (8)	31 (15,3)	0,258
Уровень глюкозы при поступлении (ммоль/л)		8,3±2,3	8,7±3,3	0,965
Артериальная гипертензия в анамнезе		21 (84)	166 (82,6)	0,561
Хроническая болезнь почек		3 (12)	11 (5,4)	0,189
ИМ в анамнезе		5 (20)	23 (11,4)	0,177
Тромболизис на догоспитальном этапе		3 (12)	30 (14,9)	0,491
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	23 (92)	184 (91,1)	0,618
	II	1 (4)	6 (3)	0,563
	III	-	6 (3)	0,492
	IV	1 (4)	6 (3)	0,563
Длительность от начала болевого синдрома до поступления в	до 2х часов	11 (44)	98 (48,5)	0,670
	от 2х до 12 часов	12 (48)	84 (41,6)	0,540

стационар	от 12 часов и более	2 (8)	20 (9,9)	0,553
-----------	---------------------	-------	----------	-------

При анализе клинической характеристики по основным сравниваемым параметрам группы были сопоставимы. Группы пациентов были сопоставимы по основным факторам риска ишемической болезни сердца, наличию сопутствующих заболеваний, полу и возрасту, классу острой сердечной недостаточности и времени, от возникновения болевого синдрома до госпитализации.

Ангиографическая характеристика пациентов и характеристика выполненных вмешательств представлена в таблице 44.

Таблица 44. Ангиографическая характеристика пациентов и характеристика выполненных вмешательств

Показатели		Стентирование после тромбоаспирации (n=25)	Прямое стентирование (n=202)	<i>p</i>
Локализация инфаркт-связанной артерии	Ствол левой коронарной артерии	-	1 (0,5)	0,890
	Передняя межжелудочковая артерия	13 (52)	67 (33,2)	0,063
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	2 (8)	22 (10,9)	0,490
	Правая коронарная артерия	9 (36)	104 (51,5)	0,144
	Артерии второго порядка	1 (4)	10 (5)	0,835
Характер поражения коронарного	Однососудистое	18 (72)	119 (58,9)	0,207
	Двухсосудистое	5 (20)	37 (18,3)	0,509
	Многососудистое	2 (8)	46 (22,8)	0,088

русла				
Среднее количество имплантированных стентов		1,0±0,29	1,1±0,37	0,190
Использование трансрадиального доступа		23 (92)	177 (87,6)	0,523
Время «дверь-баллон»		53,5 [38,8;86,3]	60 [35;90]	0,666
Продолжительность вмешательства, (мин)		31,9±12,4	25,8±12,9	0,013
Время рентгеновского облучения, (мин)		6,4±3,4	6,6±4,9	0,590

По данным ангиографической характеристики в группе пациентов. Где выполнялась мануальная тромбаспирация определялась тенденция к увеличению инфаркт-ассоциированного поражения ПМЖА. При этом в группе прямого стентирования была выявлена тенденция к увеличению частоты многососудистого поражения. Значимых различий между группами по частоте трансрадиального доступа, количеству имплантированных стентов и времени «дверь-баллон» не было. Однако продолжительность процедуры ЧКВ было больше при проведении тромбаспирации по сравнению с прямым стентированием. В то же время статистически значимых различий по времени рентгеновского облучения не было выявлено. Важно подчеркнуть, что тромбаспирация была успешной в 96% случаев.

Госпитальные результаты лечения представлены в таблице 45.

При анализе результатов лечения, в группе, где применялась мануальная тромбаспирация, более, чем в два раза чаще развивался феномен "no-reflow", однако, эта разница была статистически незначима. В обеих группах отсутствовали случаи летального исхода, а также не были зафиксированы события MACE.

Учитывая полученные данные, проведение мануальной тромбаспирации у пациентов с острым ИМпСТ и полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии в сравнении с прямым стентированием, статистически значимо не оказало влияния на госпитальные результаты лечения.

Таблица 45. Госпитальные результаты лечения

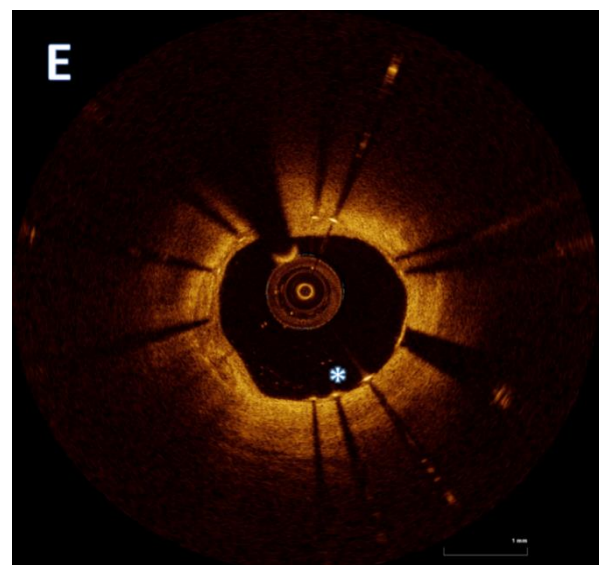
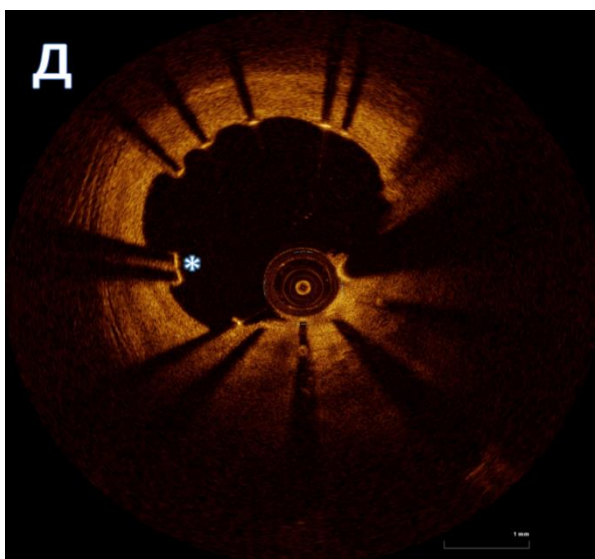
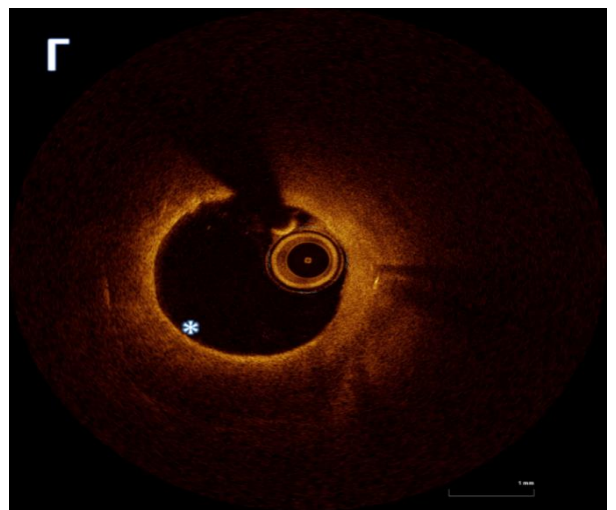
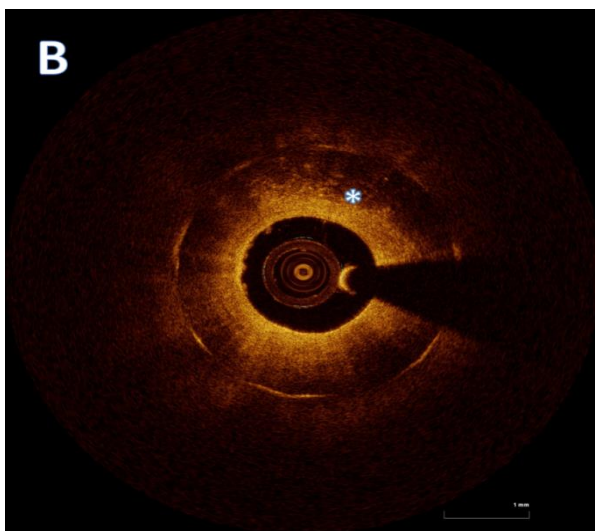
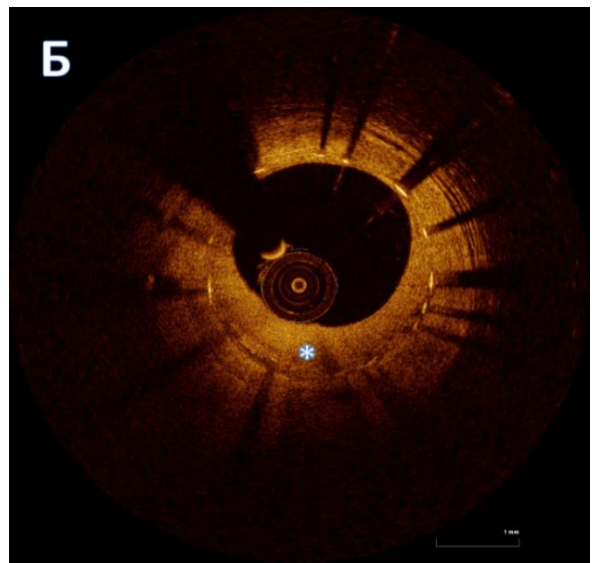
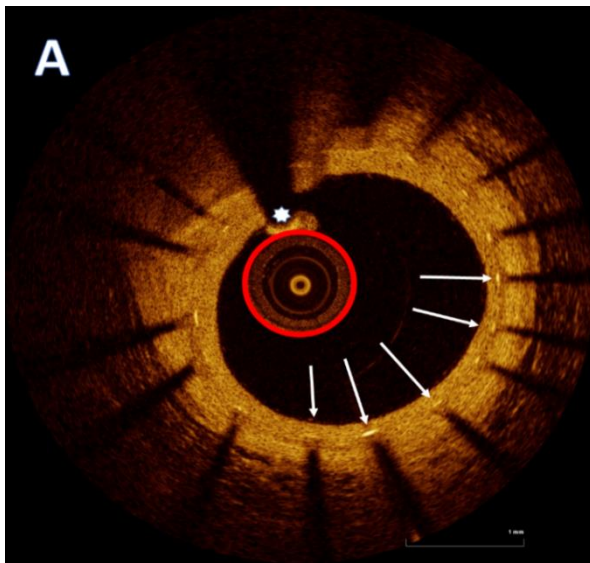
Показатели	Стентирование после тромбоаспирации (n=25)	Прямое стентирование (n=202)	<i>p</i>
Ангиографический успех	23 (92)	192 (95)	0,627
Смерть	-	6 (3)	0,492
Рецидив ИМ	-	1 (0,5)	0,890
Феномен <i>no-reflow</i>	2 (8)	7 (3,5)	0,259
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	-	8 (4)	0,387
Осложнения в месте пункции	1 (4)	6 (3)	0,563

7.2.4 Оценка состояния коронарных стентов при различных стратегиях реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST через 5 лет наблюдения по данным оптической когерентной томографии

Для оценки состояния имплантированных стентов через 5 лет после ЧКВ, из 194 пациентов с острым ИМ/ИСТ, вошедших в «Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств» в период с октября 2012 по ноябрь 2013 года была случайным образом выбрана группа из 25 больных. У всех участников исследования проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ), период наблюдения составил 66 [63;72,5] месяцев. Для данного исследования были отобраны стабильные пациенты, у которых после имплантации стентов не отмечались неблагоприятные кардиальные события, такие как нефатальный инфаркт миокарда, тромбоз или рестеноз стента, а также госпитализация в связи с нестабильной стенокардией или прогрессированием сердечной недостаточности.

Изначально технические аспекты проведения ЧКВ не были регламентированы и оставались в компетенции рентгенэндоваскулярного хирурга. Пациенты были разделены на две группы на основе результатов ОКТ. Основную группу составили 9 больных, у которых состояние имплантированных стентов расценивалось как оптимальное. В группу сравнения вошли 16 пациентов, состояние стентов которых было неоптимальным.

На рисунке 22. представлены основные патологические изменения, выявленные в результате проведения ОКТ.



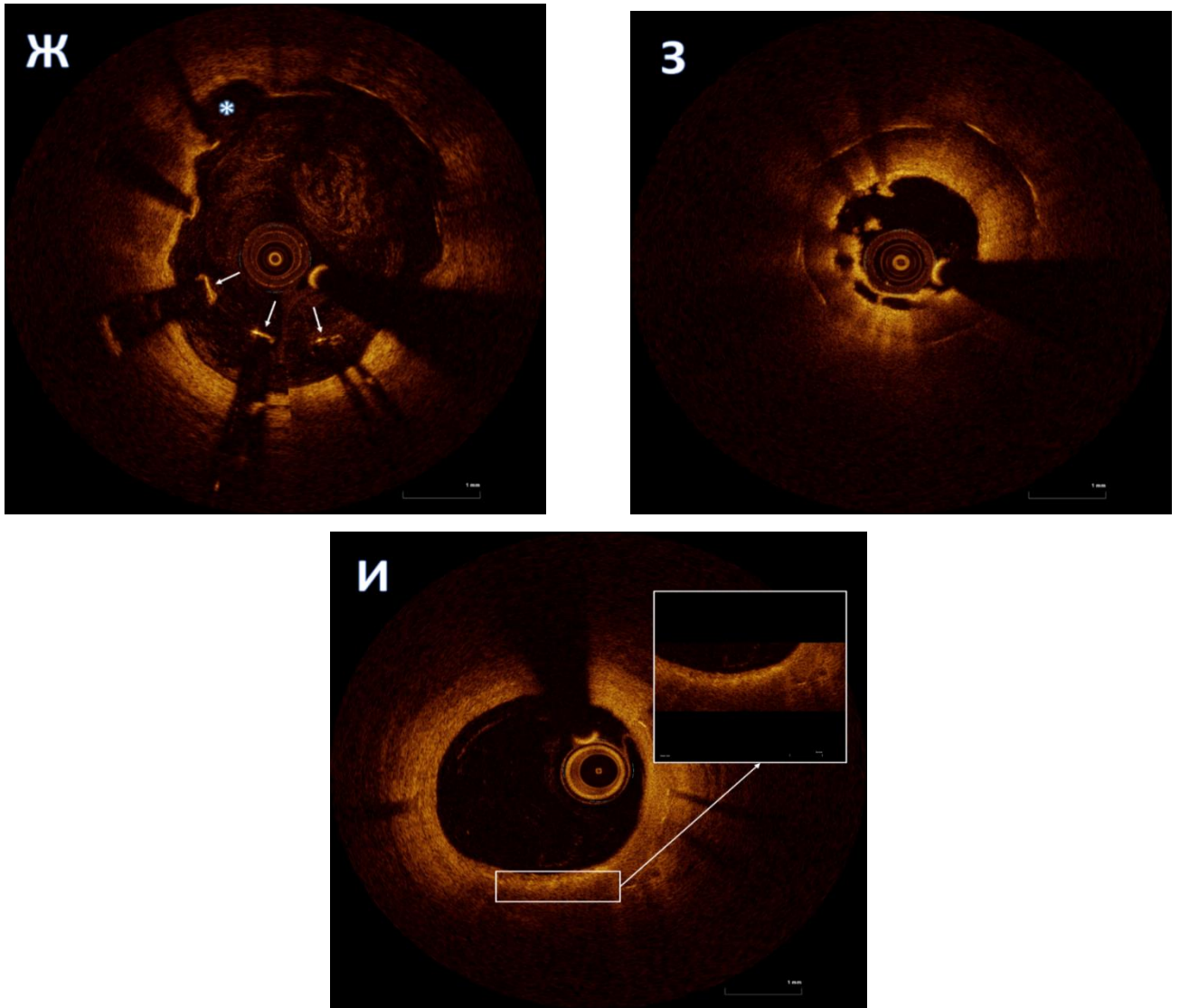


Рисунок 22. Изображения срезов стентированного сегмента, полученные по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). А. Гомогенная неоинтима внутри стентированного сегмента, страты стента обозначены белыми стрелками. В просвете артерии виден ОКТ-датчик (обведен красным), а выше него - коронарный проводник с характерной тенью (звездочка). Б. Гетерогенная неоинтима внутри стентированного сегмента (звездочка). В. Неоатеросклероз с фиброатероматозной бляшкой и слоистым типом неоинтимы внутри стентированного сегмента (звездочка). Г. Неоатеросклероз с фиброатеромой, имеющей тонкую капсулу (звездочка). Д. Малаппозированные и непокрытые страты внутри стентированного сегмента (звездочка). Е. Непокрытые, хорошо аппозированные страты внутри стентированного сегмента (звездочка). Ж. Малаппозированные и непокрытые страты внутри стентированного сегмента (стрелки), также отмечается эвагинация коронарной артерии (звездочкой). З. Случай неоатеросклероза с фиброатероматозной бляшкой и белым, организованным тромбом в просвете артерии. И. Неоатеросклероз с скоплением макрофагов на границе некротического ядра и фиброзной капсулы.

В группе пациентов с неоптимальным состоянием стентированного сегмента были обнаружены следующие патологические изменения: у 13 пациентов имелись непокрытые страты, у 9 пациентов - малаппозированные страты, а у 8 пациентов выявлено одновременное наличие непокрытых и малаппозированных страт стента. Кроме того, у 7 больных был обнаружен неоатеросклероз, у 3 пациентов - рестеноз, превышающий 50% от диаметра сосуда, у 1 пациента - наличие тромба в стентированном сегменте, и в 4 случаях были выявлены эвагинации коронарных артерий. Исходная клиническая характеристика пациентов, а также характеристика через 5 лет представлена в таблице 46.

Таблица 46. Исходная и 5-летняя клиническая характеристика

	Общее, n=25	Оптимальное состояние имплантирован- ных стентов (n=9)	Неоптимальное состояние имплантирован- ных стентов (n=16)	p
Возраст, лет	56 [51;65]	60 [52;64]	56 [46,8;65,8]	0,846
Мужской пол	17 (68)	6 (66,7)	11 (68,8)	1,000
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [27;32]	32 [28,5;35]	28 [26,3;30,8]	0,057
Курение	15 (60)	5 (55,6)	10 (62,5)	1,000
Сахарный диабет	1 (4)	1 (11,1)	-	0,360
Артериальная гипертензия	17 (68)	6 (66,7)	11 (68,8)	1,000
Гиперлипидемия	3 (12)	2 (22,2)	1 (6,3)	0,530
ИБС в анамнезе	5 (20)	2 (22,2)	3 (18,8)	1,000
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,8;4,0]	4,2 [3,2;4,7]	3,0 [2,8;3,6]	0,023
Клиренс креатинина, мл\мин	75 [61;88,5]	82 [70,5;94,5]	67,5 [57,5;80,5]	0,074
Фракция выброса левого желудочка, %	44 [42;47,8]	45,5 [38,3;46,8]	43 [42,3;51]	0,569
<i>5-летняя клиническая характеристика</i>				
Возраст, лет	63 [57,5;71]	63 [58;70]	61 [57,3;71,8]	0,846
Индекс массы тела, кг/м ²	30,5	32,5 [30,8;34,7]	27,2 [24,4;31,2]	0,020

	[25,5;33,3]			
Курение	6 (24)	2 (22,2)	4 (25)	1,000
Сахарный диабет	3 (12)	2 (22,2)	1 (6,3)	0,530
Артериальная гипертензия	24 (96)	9 (100)	15 (93,8)	1,000
Гиперлипидемия	22 (88)	9 (100)	15 (93,8)	1,000
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [1,9;3,0]	2,3 [1,9;3,3]	2,3 [1,8;3,1]	0,519
Клиренс креатинина, мл\мин	80,2 [69,2;94,9]	93,1 [70,8;102,9]	79,3 [66,8;90,9]	0,229
Фракция выброса левого желудочка	57 [44,5;61]	57 [48,5;60,5]	57 [44,3;61]	0,803
<i>Регулярно принимаемые препараты</i>				
Аспирин	20 (80)	8 (88,9)	12 (75)	0,621
Клопидогрель/Тикагрелор	1 (4)	-	1 (6,3)	1,000
Статины	19 (76)	6 (66,7)	13 (81,3)	0,630
Бета-блокаторы	18 (72)	8 (88,9)	10 (62,5)	0,355
Ингибиторы АПФ	10 (40)	6 (66,7)	4 (25)	0,087
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	10 (40)	1 (11,1)	9 (56,3)	0,040
Диуретики	9 (36)	4 (44,4)	5 (31,3)	0,671
Блокаторы кальциевых каналов	5 (20)	2 (22,2)	3 (18,8)	1,000
<i>Функциональный класс стенокардии</i>				
Нет стенокардии	1 (4)	1 (11,1)	0	0,548
ФК 1	3 (12)	1 (11,1)	2 (12,5)	
ФК 2	19 (76)	6 (66,7)	13 (81,3)	
ФК 3	2 (8)	1 (11,1)	1 (6,3)	
<i>Функциональный класс сердечной недостаточности</i>				
ФК 1	1 (4)	1 (11,1)	0	0,245
ФК 2	18 (72)	5 (55,6)	13 (81,3)	
ФК 3	6 (24)	3 (33,3)	3 (18,8)	

При анализе исходных у пациентов с оптимальным состоянием стентированного сегмента был повышен уровень ЛПНП, а также определялись тенденции к увеличению индекса массы тела и клиренса креатинина. При анализе клинических характеристики через 5 лет по ИМТ между сравниваемыми группами уже определялись статистически значимые различия. При анализе регулярно принимаемых препаратов было обнаружено, что пациенты из группы сравнения чаще принимали блокаторы рецепторов ангиотензина II, в то время как в первой группе была тенденция к увеличению частоты приема ингибиторов АПФ. В остальных классах препаратов не было выявлено статистически значимых различий по частоте приема. Важно отметить, что за период наблюдения в обеих группах увеличилось количество пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертонией. Однако в обеих группах также наблюдалось снижение содержания ЛПНП в крови и увеличение фракции выброса левого желудочка. Распределение пациентов по функциональным классам стенокардии напряжения и сердечной недостаточности статистически значимо не различалось между группами.

По результатам анализа ангиографической характеристики (таблица 47) на разных этапах наблюдения, не было обнаружено статистически значимых различий между группами. В обеих группах наиболее часто инфаркт-связанной была передняя межжелудочковая артерия. Стенты с лекарственным покрытием использовались с одинаковой частотой. Поздняя потеря просвета сосуда (lumen late loss), которая определялась при снижении диаметра просвета артерии в месте имплантации стента, отмечалась в обеих группах в процессе наблюдения.

Таблица 47. Исходная и 5-летняя ангиографическая характеристика

	Общее, n=25	Оптимальное состояние имплантированных стентов (n=9)	Неоптимальное состояние имплантированных стентов (n=16)	p
<i>Исходная ангиографическая характеристика</i>				
Инфаркт-связанная артерия, n (%)				
ПНА	15 (60)	5 (55,6)	10 (62,5)	1,000
ОА	2 (8)	1 (11,1)	1 (6,3)	1,000
ПКА	8 (32)	3 (33,3)	5 (31,3)	1,000

ВТК	1 (4)	-	1 (6,3)	1,000
<i>Характер поражения коронарного русла n (%)</i>				
Однососудистое	16 (64)	6 (66,7)	10 (62,5)	1,000
Двухсосудистое	5 (20)	1 (11,1)	4 (25)	0,621
Многососудистое	4 (16)	2 (22,2)	2 (12,5)	0,602
Правый тип коронарного кровообращения, n (%)	23 (92)	9 (100)	14 (87,5)	0,520
Количество баллов по шкале SYNTAX	13,5 [7,5;20,5]	14,5 [10,3;20,5]	12,5 [7;21,1]	0,522
Полная тромботическая окклюзия инфаркт-связанной артерии, n(%)	19 (79)	8 (88,9)	11 (68,8)	0,364
<i>Количество стентов n (%)</i>				
1	22 (88)	9 (100)	13 (21,3)	0,452
2	2 (8)	-	2 (12,5)	
3	1 (4)	-	1 (6,3)	
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,5 [3;4]	3,5 [3;4]	3,5 [3;3,9]	0,978
Длина стентированного сегмента, мм	20 [16;24]	20 [17;23]	20 [16;30]	0,637
Прямое стентирование, n(%)	10 (40)	2 (22,2)	8 (50)	0,229
Предилатация, n(%)	10 (40)	4 (44,4)	6 (37,5)	1,000
Мануальная тромбоаспирация, n(%)	6 (24)	4 (44,4)	2 (12,5)	0,142
Стенты с антипролиферативным покрытием, n(%)	17 (68)	6 (66,7)	11 (68,8)	1,000
<i>Оценка коронарного кровотока TIMI после ЧКВ, n (%)</i>				

II	1 (4)	1 (11,1)	-	0,360
III	24 (96)	8 (88,9)	16 (100)	
<i>Количественная коронарная ангиография после ЧКВ (в стентированном сегменте)</i>				
Максимальный диаметр сосуда, мм	3,3 [3,0;3,6]	3,1 [2,6;4,0]	3,4 [3;3,5]	0,522
Средний диаметр сосуда, мм	3,1 [2,7;3,5]	2,9 [2,5;3,7]	3,2 [2,8;3,4]	0,559
Минимальный диаметр сосуда, мм	3,0 [2,5;3,3]	2,7 [2,3;3,5]	3,1 [2,6;3,2]	0,522
<i>5-летняя ангиографическая характеристика</i>				
<i>Количественная коронарная ангиография через 5 лет (в стентированном сегменте)</i>				
Максимальный диаметр сосуда, мм	3,3 [2,9;3,5]	2,9 [2,6;3,7]	3,3 [2,9;3,5]	0,419
Средний диаметр сосуда, мм	2,7 [2,5;3,1]	2,7 [2,4;3,5]	2,8 [2,5;3,0]	0,934
Минимальный диаметр сосуда, мм	2,3 [2,0;2,7]	2,3 [2,0;2,8]	2,2 [1,9;2,6]	0,388
Диаметр рестеноза,%	20 [5;30]	10 [0;30]	30 [3,3;37,5]	0,187
Внутрисегментный рестеноз (>50%), n(%)	3 (12)	0	3 (18,8)	0,280
Примечание: ПНА - передняя нисходящая артерия; ОА - огибающая артерия; ПКА - правая коронарная артерия; ВТК - ветвь тупого края.				

У пациентов с оптимальным состоянием стентированного сегмента (таблица 48) имелась тенденция к увеличению частоты определения гомогенной структуры неоинтимальной ткани. У пациентов группы сравнения чаще определялся неоатеросклероз, в том числе с развитием фиброатеромы с тонкой капсулой в стентированном сегменте.

По результатам количественного анализа (таблица 49), между группами не было выявлено значимых различий в отношении длины и площади стентированного сегмента, а также выраженности неоинтимальной пролиферации. При этом процент малаппозированных и непокрытых страт в группе с неоптимальным состоянием

имплантированных стентов не превышал 3% от общего числа проанализированных страт.

Таблица 48. Качественная характеристика стентированного сегмента по данным ОКТ за 5 лет

	Общее, n=25	Оптимальное состояние имплантированных стентов (n=9)	Неоптимальное состояние имплантированных стентов (n=16)	p
Характеристика неоинтимы, n(%)				
Гомогенная	16 (64)	8 (88,9)	8 (50)	0,088
Гетерогенная	4 (16)	1 (11,1)	3 (18,8)	1,000
Слоистая	5 (20)	0	5 (31,3)	0,123
Наличие неоатеросклероза, n (%)	7 (28)	0	7 (43,8)	0,027
Тип неоатеросклеротической бляшки, n(%)				
Фиброатерома с толстой покрышкой	5 (20)	0	5 (31,3)	0,027
Фиброатерома с тонкой покрышкой	2 (8)	0	2 (12,5)	0,520
Скопление макрофагов, n (%)	2 (8)	0	2 (12,5)	0,520
Наличие внутрипросветного тромба, n (%)	2 (8)	0	1 (6,3)	1,000
Наличие эвагинаций коронарных артерий, n (%)	4 (16)	0	4 (25)	0,260

Таблица 49. Количественная характеристика стентированного сегмента по данным ОКТ за 5 лет

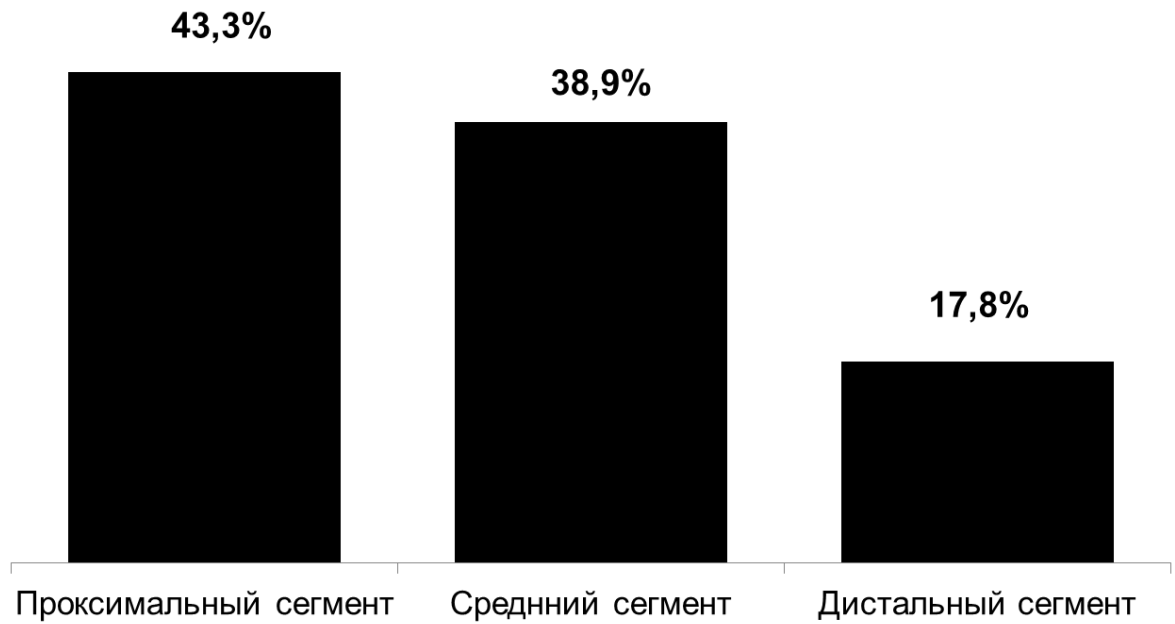
	Общее, n=25	Оптимальное состояние имплантированных стентов (n=9)	Неоптимальное состояние имплантированных стентов (n=16)	p
Длина стента, мм	20,6 [17,4;25,8]	20 [17,4;23,7]	20,8 [17,1;35,1]	0,559
Минимальная площадь коронарной артерии, мм ²	4,0 [3,3;5,9]	4,3 [3,3;6,4]	3,9 [2,8;5,5]	0,357
Средняя площадь коронарной артерии, мм ²	5,6 [4,5;7,9]	5,6 [4,3;8]	5,7 [4,3;7,9]	1,000
Минимальная площадь внутри стента, мм ²	4,0 [3,3;5,9]	4,3 [3,3;6,4]	3,9 [2,8;5,5]	0,357
Средняя площадь внутри стента, мм ²	5,6 [4,8;7,9]	5,6 [4,3;8]	5,7 [4,9;7,9]	0,890
% срезов с непокрытыми стратами от общего количества срезов	4 [0;12,0]	0	10,5 [2,6;23,2]	0,001
% непокрытых страт от общего количества страт	0,6 [0;4,3]	0	2,6 [0,2;6,6]	0,001
% срезов с малаппозированными стратами от общего количества срезов	0 [0;10,2]	0	6,25 [0;13,4]	0,010
% малаппозированных страт от общего количества страт	0 [0;1,9]	0	1,5 [0;3,3]	0,010
% непокрытых и	0 [0;0,9]	0	0,4 [0;1,9]	0,020

малаппозированных страт от общего количества страт				
Протяженность малаппозиции, мм	0 [0;1,1]	0	0,3 [0;2,4]	0,010
Максимальная дистанция малаппозиции, мкм	0 [0;0,3]	0	0,19 [0;0,034]	0,010
% максимальной гиперплазии	28,3 [0;35,6]	0 [0;35,4]	28,5 [0;36,8]	0,559
Максимальная толщина неоинтимальной пролиферации, мкм	0,47 [0,35;0,57]	0,46 [0,32;0,52]	0,48 [0,36;0,72]	0,207
Средняя толщина неоинтимальной пролиферации, мкм	0,19 [0,16;0,26]	0,20 [0,16;0,25]	0,19 [0,16;0,27]	0,934

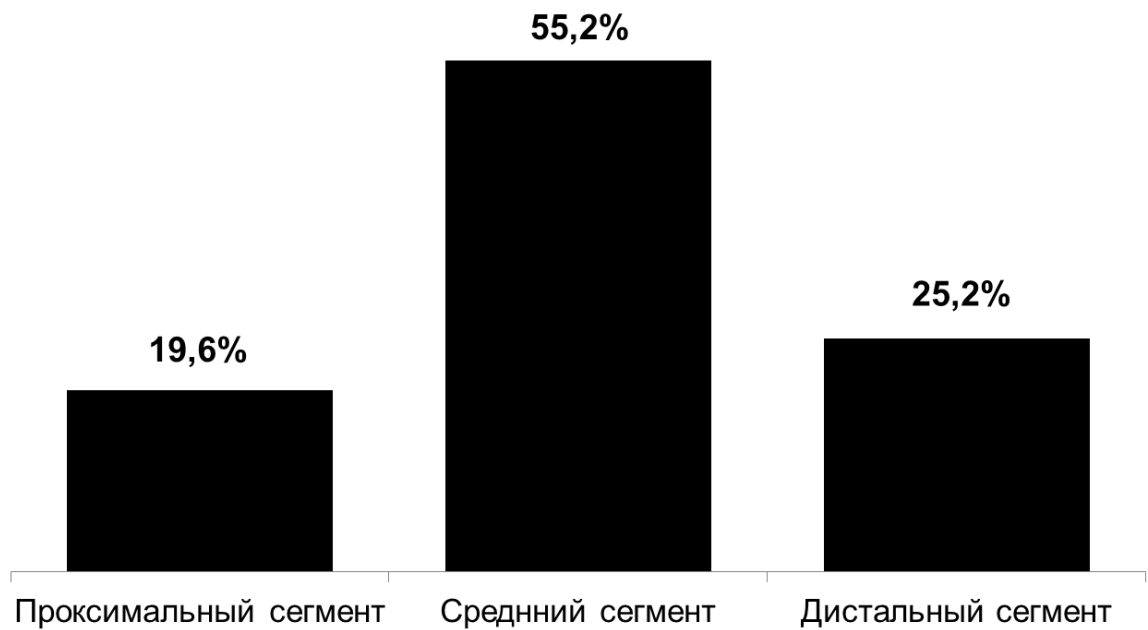
При анализе патологических изменений было обнаружено, что непокрытые страты в основном определялись в проксимальном и среднем сегментах стентов. С другой стороны, малаппозированные страты в основном определялись в среднем сегменте стентов (рисунок 23). Было обнаружено, что единственным фактором, ассоциирующимся с развитием неоатеросклероза является увеличение протяженности стентированного сегмента (Отношение шансов=1,15, 95% Доверительный интервал 1,01-1,31, $p=0,039$).

По данным корреляционного анализа были выявлены следующие связи:

- прямая корреляционная связь между процентом малаппозированных и непокрытых страт (коэффициент корреляции $r=0,544$; $p=0,005$);
- протяженностью малаппозиции и процентом непокрытых страт ($r=0,601$; $p=0,002$);
- максимальной дистанцией малаппозиции и процентом непокрытых страт ($r=0,574$; $p=0,003$).



А. Локализация непокрытых страт в имплантированных стентах



Б. Локализация малаппозированных страт в имплантированных стентах

Рисунок 23. Локализация непокрытых и малаппозированных страт в имплантированных стентах

При анализе данных ОКТ в группах (таблица 50), где выполнялось прямое стентирование инфаркт-связанной артерии и стентирование после баллонной преддилатации, не было различий по количественным и качественным характеристикам стентированного сегмента.

Таблица 50. Сравнение характеристик стентированного сегмента при проведении прямого стентирования и стентирования после баллонной преддилатации по данным ОКТ за 5 лет

	Общее, n=20	Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии (n=10)	Стентирование после баллонной преддилатации (n=10)	p
Длина стента, мм	20,1 [17,4;26,7]	19,6 [17;22,5]	24,1[17,2;36,9]	0,353
Минимальная площадь коронарной артерии, мм ²	3,9 [3,3;5,5]	3,5 [3,1;4,5]	4,9 [3,2;6,4]	0,165
Средняя площадь коронарной артерии, мм ²	5,8 [4,0;7,9]	5,7 [3,9;7,6]	6,0 [4,6;8,2]	0,579
Минимальная площадь внутри стента, мм ²	3,9 [3,3;5,5]	3,5 [3,1;4,5]	4,9 [3,3;6,4]	0,165
Средняя площадь внутри стента, мм ²	5,8 [4,5;7,9]	5,7 [3,9;7,6]	6,0 [4,9;8,2]	0,481
Наличие непокрытых страт стента, n (%)	11 (55)	5 (50)	6 (60)	1,000
% непокрытых страт от общего количества страт	0,6 [0;4,5]	0,6 [0;2,3]	1,9 [0;8,3]	0,739
Наличие малъпозированных страт стента, n (%)	7 (35)	4 (40)	3 (30)	1,000
% малъпозированных страт от общего количества страт	0 [0;1,9]	0 [0;1,9]	0 [0;4,8]	0,853
Наличие непокрытых и малъпозированных страт стента, n (%)	6 (30)	3 (30)	3 (30)	1,000
% непокрытых и	0 [0;0,8]	0 [0;0,7]	0 [0;0,2]	1,000

малаппозированных страт от общего количества страт				
<i>Характеристика неоинтимы, n(%)</i>				
Гомогенная	12 (60)	5 (50)	7 (70)	0,650
Гетерогенная	4 (20)	2 (20)	2 (20)	1,000
Слоистая	4 (20)	3 (30)	1 (10)	0,582
Наличие неоатеросклероза, n (%)	7 (35)	4 (40)	3 (30)	1,000
Скопление макрофагов, n (%)	2 (10)	2 (20)	-	0,476
Наличие внутрипросветного тромба, n (%)	1 (5)	1 (10)	-	1,000
Наличие эвагинаций коронарных артерий, n (%)	4 (20)	2 (20)	2 (20)	1,000
Протяженность малаппозиции, мм	0 [0;0,7]	0 [0;0,4]	0 [0;2,5]	0,739
Максимальная дистанция малаппозиции, мкм	0 [0;0,3]	0 [0;0,2]	0 [0;0,4]	0,631
% максимальной гиперплазии	28,5 [0;38,4]	29,9 [0;40,8]	14,2 [0;38,3]	0,579
Максимальная толщина неоинтимальной пролиферации, мкм	0,5 [0,4;0,6]	0,5 [0,4;0,8]	0,5 [0,3;0,6]	0,247
Средняя толщина неоинтимальной пролиферации, мкм	0,2 [0,2;0,3]	0,2 [0,2;0,3]	0,2 [0,2;0,3]	0,218

При анализе данных ОКТ в группах (таблица 51), где выполнялось прямое стентирование инфаркт-связанной артерии и стентирование после мануальной тромбоаспирации, по основным количественным и качественным характеристикам стентированного сегмента различий не было выявлено. При этом после проведения прямого стентирования неоинтимальная пролиферация была более выражена.

Таблица 51. Сравнение характеристик стентированного сегмента при проведении прямого стентирования и стентирования после мануальной тромбоаспирации по данным ОКТ за 5 лет

	Общее, n=15	Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии (n=10)	Стентирование после мануальной тромбоаспирации (n=5)	p
Длина стента, мм	20,5 [17,7;23,0]	19,6 [17;22,5]	21,8 [19,4;23,8]	0,220
Минимальная площадь коронарной артерии, мм ²	4,0 [3,3;5,5]	3,5 [3,1;4,5]	5,1 [3,5;7,7]	0,147
Средняя площадь коронарной артерии, мм ²	5,7 [4,3;7,9]	5,7 [3,9;7,6]	6,1 [4,8;8,8]	0,428
Минимальная площадь внутри стента, мм ²	4,0 [3,3;5,5]	3,5 [3,1;4,5]	5,1 [3,5;7,6]	0,147
Средняя площадь внутри стента, мм ²	5,7 [4,3;7,9]	5,7 [3,9;7,6]	6,1 [4,8;8,8]	0,428
Наличие непокрытых страт стента, n (%)	7 (43,8)	5 (50)	2 (33,3)	0,633
% непокрытых страт от общего количества страт	0,35 [0;2,1]	0,6 [0;2,3]	0 [0;3,2]	0,428
Наличие малаппозированных страт стента, n (%)	6 (37,5)	4 (40)	2 (33,3)	1,000
% малаппозированных страт от общего количества страт	0 [0;1,9]	0 [0;1,9]	0 [0; 2,8]	1,000

Наличие непокрытых и малаппозированных страт стента, n (%)	5 (31,3)	3 (30)	2 (33,3)	0,654
% непокрытых и малаппозированных страт от общего количества страт	0 [0;0,8]	0 [0;0,7]	0 [0;2,0]	0,958
Характеристика неоинтимы, n(%)				
Гомогенная	10 (62,5)	5 (50)	5 (83,3)	0,307
Гетерогенная	3 (18,8)	2 (20)	1 (16,7)	1,000
Слоистая	3 (18,8)	3 (30)	-	0,250
Наличие неоатеросклероза, n (%)	4 (25)	4 (40)	-	0,234
Скопление макрофагов, n (%)	2 (12,5)	2 (20)	-	0,500
Наличие внутриспросветного тромба, n (%)	1 (6,3)	1 (10)	-	1,000
Наличие эвагинаций коронарных артерий, n (%)	2 (12,5)	2 (20)	-	0,500
Протяженность малаппозиции, мм	0 [0;0,7]	0 [0;0,4]	0 [0;2,9]	0,875
Максимальная дистанция малаппозиции, мкм	0 [0;0,2]	0 [0;0,2]	0 [0;0,2]	0,958
% максимальной гиперплазии	14,3 [0;33,1]	29,9 [0;40,8]	0 [0;32,2]	0,313
Максимальная толщина неоинтимальной пролиферации, мкм	0,4 [0,36;0,56]	0,5 [0,37;0,77]	0,4 [0,3;0,4]	0,011
Средняя толщина неоинтимальной пролиферации, мкм	0,2 [0,16;0,25]	0,22 [0,19;0,29]	0,17 [0,13;0,21]	0,042

Таким образом, большинство пациентов имели неоптимальное состояние стентированного сегмента через пять лет после ЧКВ по поводу острого ИМпСТ. Неоатеросклероз, малаппозиция и наличие непокрытых страт являлись основными причинами неоптимального состояния стентированного сегмента. Увеличение протяженности стентирования ассоциировалось с развитием неоатеросклероза. Наличие непокрытых и малаппозируемых страт в стенке было взаимосвязано с увеличением протяженности малаппозиции и ее максимальной дистанции. В большинстве случаев непокрытые страты определялись в проксимальном и среднем сегментах стента, а малаппозируемые страты в среднем сегменте стента. Состояние стентов после прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии было сопоставимо с состоянием стентов, имплантированных после мануальной тромбоаспирации или баллонной преддилатации.

7.3 Превентивное использование блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена «no-reflow»

Целью настоящего фрагмента работы явилось изучение эффективности и безопасности превентивного использования ИГ IIb/IIIa у пациентов с ОИМпСТ и высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), определенным с использованием разработанной шкалы. В пилотное исследование, которое проводилось с апреля 2021 по январь 2022 года было последовательно включено 100 пациентов в остром периоде инфаркта миокарда. Учитывая риск возникновения феномена "no-reflow" все пациенты были разделены на две группы. Группу высокого риска составили 37 пациентов, группу низкого риска - 63 больных. У 22 пациентов (59,5%) из группы высокого риска профилактически (перед проведением баллонной дилатации/стентирования) применялись ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (рисунок 24).

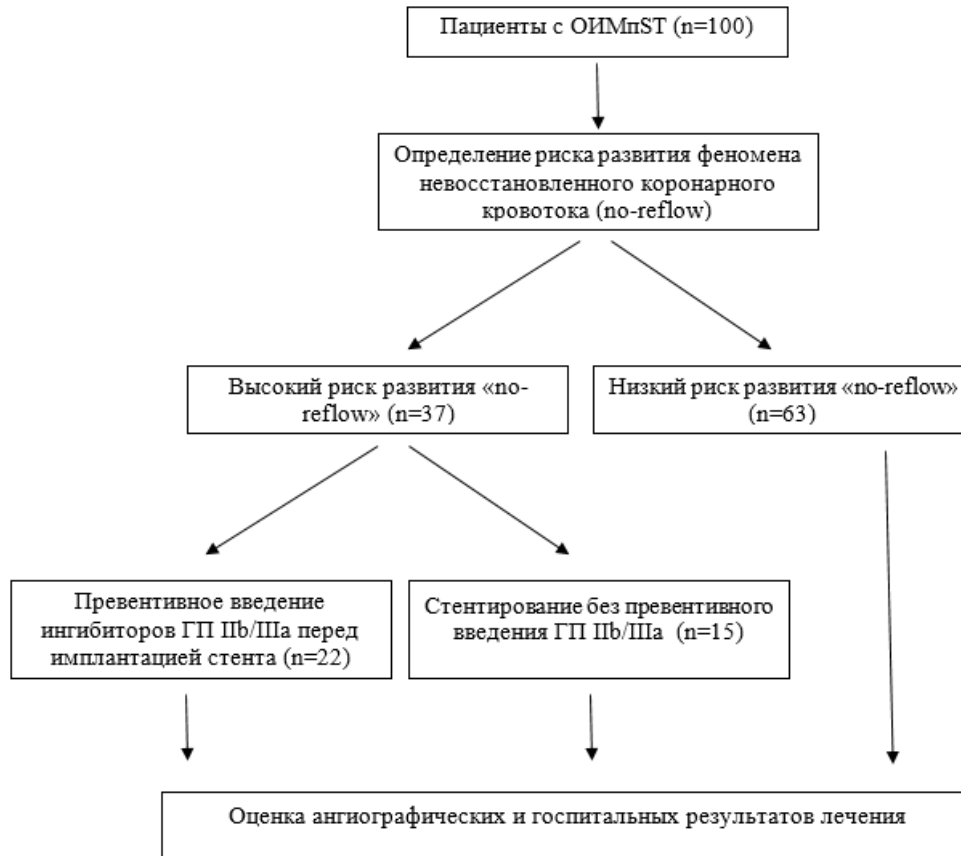


Рисунок 24. Дизайн исследования

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 52.

При анализе клинических данных пациенты групп высокого и низкого риска были сопоставимы по большинству основных показателей. Однако были выявлены значимые различия между группами в лабораторных данных, полученных при поступлении в стационар. В группе пациентов с низким риском в ряде случаев применялась фармакоинвазивная стратегия, и в 40% случаев было выполнено экстренное (спасительное) ЧКВ. При этом в группе пациентов с высоким риском было больше больных, переведенных из других медицинских учреждений. У больных с высоким риском развития феномена "no-reflow" чаще наблюдался кардиогенный шок (Killip IV), а также выполнялись реанимационные мероприятия на догоспитальном этапе.

В результате анализа клинико-лабораторных характеристик между группами пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока ("no-reflow") в зависимости от превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (ИГ IIb/IIIa), статистически значимых различий не было обнаружено.

Таблица 52. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с острым ИМпСТ в зависимости от степени риска развития феномена «no-reflow» и превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов высокого риска

Показатель	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow» (n=63)	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» (n=37)	<i>p</i>	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», ИГ IIbIIIa + (n = 22)	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», ИГ IIbIIIa - (n = 15)	<i>p</i>
Возраст	59,9 ± 12,1	61,4 ± 11,1	0,571	64,1±11,5	57,3±9,5	0,065
Мужской пол	53 (84,1)	27 (73)	0,178	17(77,3)	10(66,7)	0,708
Курение	22 (34,9)	13 (35,1)	0,983	6(27,3)	7(46,7)	0,225
Ожирение	25 (39,7)	13 (35,1)	0,651	7(31,8)	6(40)	0,609
ИМ в анамнезе	13 (20,6)	4 (10,8)	0,207	3(13,6)	1(6,7)	0,633
АГ в анамнезе	48 (76,2)	27 (73)	0,720	16(72,7)	11(73,3)	1,000
СД в анамнезе	13 (20,6)	6 (16,2)	0,587	4(18,2)	2(13,3)	1,000
Инсульт в анамнезе	3 (4,8)	3 (8,1)	0,667	1(4,5)	2(13,3)	0,544
ХБП в анамнезе	5 (7,9)	8 (21,6)	0,066	7(31,8)	1(6,7)	0,108
ХОБЛ в анамнезе	1 (1,6)	1 (2,7)	1,000	1(4,5)	0	1,000
ЧКВ в анамнезе	11 (17,5)	2 (5,4)	0,124	1(4,5)	1(6,7)	1,000
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л	7,5 ± 2,8	9,3 ± 4,5	0,015	10,2±4,9	8,0±3,6	0,150

Содержание тромбоцитов, *10 ⁹ /л		238,9 ± 73,0	261,5 ± 90,7	0,175	276,6±106,8	239,5±56,2	0,226
Содержание гемоглобина, г/л		144,5 ± 15,4	138,1 ± 20,6	0,071	139,4±18,3	136,3±24,1	0,655
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л		7,2 [6,4; 9,4]	9,1 [7,6; 11,2]	0,002	9,9[7,6; 13,8]	8,6[7,7; 10]	0,290
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		85,3 ± 18,9	74,7 ± 17,6	0,007	71,7±17,5	79,2±17,4	0,207
Догоспитальный тромболитис		5 (7,9)	0	0,154	0	0	-
Порядок госпитализации	СМП	60 (95,2)	29 (78,4)	0,017	17(77,3)	12(80)	1,000
	Самообращение	1 (1,6)	1 (2,7)	1,000	1(4,5)	0	1,000
	Перевод из другого учреждения	2 (3,2)	7 (18,9)	0,012	4 (18,2)	3(20)	1,000
Передняя локализация инфаркта миокарда		30 (47,6)	16 (43,2)	0,672	7(31,8)	9(60)	0,089
Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин		155 [110;296]	225 [111,5;352]	0,671	158,5[90; 321,5]	240[141; 360]	0,191

Общее время ишемии миокарда, мин		200 [145;375]	262 [185;407,5]	0,314	233[155; 373,3]	310[221; 470]	0,171
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	61 (96,8)	31 (83,8)	0,049	18(81,8)	13(86,7)	1,000
	II	0	1 (2,7)	0,370	0	1(6,7)	0,405
	III	2 (3,2)	0	0,529	0	0	-
	IV	0	5 (13,5)	0,006	4(18,2)	1(6,7)	0,629
Реанимация на догоспитальном этапе		0	3 (8,1)	0,048	3(13,6)	0	0,257

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 53.

При анализе ангиографической характеристики пациентов по локализации инфаркт-связанной коронарной артерии не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий. Продолжительность ЧКВ была меньше в группе пациентов с низким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока ("no-reflow"). При детальном анализе ангиографических данных у пациентов с высоким риском развития феномена "no-reflow" была выявлена тенденция к более частому наличию многососудистого поражения коронарного русла, а также статистически значимо более высокое значение баллов по шкале SYNTAX. Кроме того, у них чаще выявлялась полная тромботическая окклюзия (TTG5) инфаркт-связанной коронарной артерии, реже выполнялось прямое стентирование.

Статистически значимое увеличение продолжительности ЧКВ у пациентов с высоким риском развития феномена "no-reflow" было отмечено при превентивном применении ИГ ПбШа. Следует отметить, что в одном из случаев у пациента с высоким риском развития феномена "no-reflow" ИГ ПбШа применялись уже после возникновения этого осложнения, а не в качестве профилактической меры.

В таблице 54 представлены результаты лечения пациентов с высоким риском возникновения феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), в зависимости от превентивного введения ИГ Пб/Ша.

Таблица 53. Ангиографическая характеристика пациентов с острым ИМпСТ в зависимости от риска развития феномена «no-reflow» и превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов высокого риска

Показатель		Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow» (n = 63)	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» (n = 37)	p	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», ИГ IIbIIIa + (n = 22)	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», ИГ IIbIIIa - (n = 15)	p
Локализация инфаркт-связанной артерии Infarction-associated coronary artery	Ствол ЛКА	1 (1,6)	0	1,000	0	0	-
	ПМЖА	28 (44,4)	17 (45,9)	0,884	9(40,9)	8(53,3)	0,457
	ОВ ЛКА	9 (14,3)	3 (8,1)	0,527	2(9,1)	1(6,7)	1,000
	ПКА	20 (31,7)	15 (40,5)	0,373	10(45,5)	5(33,3)	0,461
	артерии второго порядка	6 (9,5)	2 (5,4)	0,707	1(4,5)	1(6,7)	1,000
Тромбоз в ранее установленном стенте		2 (3,2)	2 (5,4)	0,625	2(9,1)	0	0,505
Многососудистое поражение коронарного русла		12 (19)	13 (35,1)	0,073	8(36,4)	5(33,3)	0,850
Количество баллов по шкале SYNTAX		11,4 ± 7,1	18,8 ± 11,3	<0,001	19,3±11,4	18,1±11,5	0,181

Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии		55 (88,7)	15 (42,9)	<0,001	8 (36,4)	7 (53,8)	0,313
Среднее количество имплантированных стентов		1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,7	0,878	1,45 ± 0,9	1,0 ± 0,4	0,181
Использование ингибиторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов		6 (9,5)	23 (62,2)	<0,001	22 (100)	1 (6,7)	<0,001
Степень коронарного тромбоза по шкале TTG	TTG 1	1 (1,6)	0	1,000	0	0	-
	TTG 2	9 (14,3)	0	0,024	0	0	-
	TTG 3	22 (34,9)	0	<0,001	0	0	-
	TTG 4	10 (15,9)	1 (2,7)	0,050	1(4,5)	0	1,000
	TTG 5	21 (33,3)	36 (97,3)	<0,001	21(95,5)	15(100)	1,000
Время «дверь-баллон», минуты		47 [33;72]	46 [31;68,5]	0,935	42[30; 59]	53[39; 75]	0,181
Продолжительность ЧКВ, минуты		20 [15;35]	34 [18;55]	0,023	37[25; 60]	20[11; 38]	0,007

Таблица 54. Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена «no-reflow» в зависимости от превентивного использования ИГ Пб/Ша рецепторов тромбоцитов

Показатель		Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ингибиторов гликопротеина Пб/Ша + (n = 22)	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ингибиторов гликопротеина Пб/Ша - (n = 15)	<i>p</i>
Летальность		1 (4,5)	0	1,000
Непосредственный ангиографический успех		16 (72,7)	6 (40)	0,047
Развитие феномена «no-reflow»		2 (9,1)	7 (46,7)	0,017
Остаточный пристеночный тромб после стентирования		0	2 (13,3)	0,158
Финальный коронарный кровоток по TIMI	TIMI 0	0	1 (6,7)	0,405
	TIMI 1	1 (4,5)	1 (6,7)	1,000
	TIMI 2	1 (4,5)	2 (13,3)	0,554
	TIMI 3	20 (90,9)	11 (73,3)	0,198
Степень миокардиального свечения по шкале MBG	MBG 0	2 (9,1)	5 (33,3)	0,095
	MBG 1	0	2 (13,3)	0,158
	MBG 2	0	0	–
	MBG 3	20 (90,9)	8 (53,3)	0,017
Гематома места пункции		1 (4,5)	0	1,000
Фракция выброса левого желудочка, %		52,6 ± 9,1	50,7 ± 9,2	1,000
Размер асинергии левого желудочка, %		28,2 ± 10,2	30,7 ± 23	1,000

Результаты исследования подтвердили, что превентивное применение препаратов группы ИГ IIb/IIIa у пациентов с высоким риском, существенно снижает вероятность развития феномена «no-reflow». Кроме того, в этой группе также было отмечено более частое достижение оптимальной степени миокардиального свечения MBG 3. Важно отметить, что между группами пациентов не определялось различий в отношении частоты летальности и размера асинергии миокарда левого желудочка. Тем не менее, в группе, где применялись ИГ IIb/IIIa чаще достигался ангиографический успех коронарного вмешательства.

В таблице 55 представлены результаты лечения пациентов с высоким риском невосстановленного коронарного кровотока «no-reflow» при превентивном применении ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в сравнении с пациентами низкого риска.

Таблица 55. Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена «no-reflow» и превентивном использовании ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в сравнении с больными низкого риска

Показатель	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ГП IIb/IIIa + (n = 22)	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow» (n = 63)	p
Летальность	1 (4,5)	1 (1,6)	0,453
Непосредственный ангиографический успех	16 (72,7)	53 (84,1)	0,341
Развитие феномена «no-reflow»	2 (9,1)	7 (11,1)	1,000
Формирование пристеночного тромба	0	3 (4,8)	0,565
Финальный коронарный кровоток по TIMI	TIMI 0	0	–
	TIMI 1	1 (4,5)	0
	TIMI 2	1 (4,5)	5 (7,9)
	TIMI 3	20 (90,9)	58 (92,1)
Степень миокардиального свечения по шкале MBG	MBG 0	2 (9,1)	6 (9,5)
	MBG 1	0	0

	MBG 2	0	1 (1,6)	1,000
	MBG 3	20 (90,9)	56 (88,9)	1,000
Гематома места доступа		1 (4,5)	0	0,259
Фракция выброса левого желудочка, %		52,6 ± 9,1	54,6 ± 8,2	0,396
Размер асинергии левого желудочка, %		28,2 ± 10,2	24,1 ± 11,5	0,127

При анализе результатов лечения у пациентов с высоким риском, в случае превентивного использования ИГ Пв/Ша тромбоцитов, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте развития феномена «no-reflow» и достижении ангиографического успеха ЧКВ в сравнении с пациентами низкого риска.

Приведем клинические примеры, демонстрирующие преимущества предлагаемого способа профилактики развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

Клинический пример 1.

Пациент И, 63 года, в около 11 утра самостоятельно обратился в областную клиническую больницу №2 с жалобами на боли давящего характера в области сердца, повышенную потливость. После записи электрокардиограммы был диагностирован острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST задней локализации, проведено обезболивание (промедол в/в), назначена нагрузочная доза антиагрегантных препаратов (150 мг ацетилсалициловой кислоты, 300 мг клопидогрель), согласован экстренный перевод в Тюменский кардиологический научный центр.

При поступлении (15:11) у пациента жалобы на остаточные боли в грудной клетке. Диагноз при поступлении: ОКС с подъемом сегмента ST задней локализации, Killip I. Артериальная гипертония III стадии. 3 степени, риск 4 (очень высокий). Сахарный диабет типа 2, инсулинопотребный. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%. В приемном отделении пациенту был назначен тикагрелор 180 мг, после чего он экстренно доставлен в рентгенооперационную. В 15:30 начато вмешательство. По данным коронароангиографии у пациента определялось: стеноз 30% в проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии, неровность контуров (стеноз до 30%) среднего сегмента передней межжелудочковой артерии, неровность контуров проксимального и дистального сегментов огибающей артерии, стеноз 30% первой ветви тупого края, стеноз 30% проксимального сегмента правой коронарной

артерии, неровность контуров среднего сегмента правой коронарной артерии, тромботическая окклюзия второй ветви тупого края (ТТГ 5) (рисунок 25). После проведения коронарного проводника, кровотока не восстановлен, проведение прямого стентирования невозможно (рисунок 26).

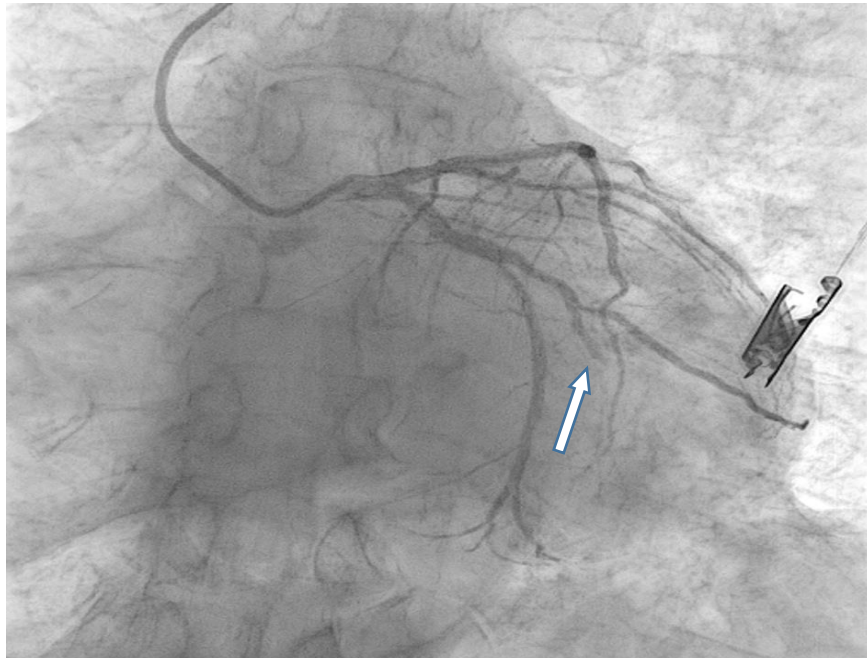


Рисунок 25. Исходная ангиография. Определяется острая тромботическая окклюзия (ТТГ 5) второй ветви тупого края (стрелка)

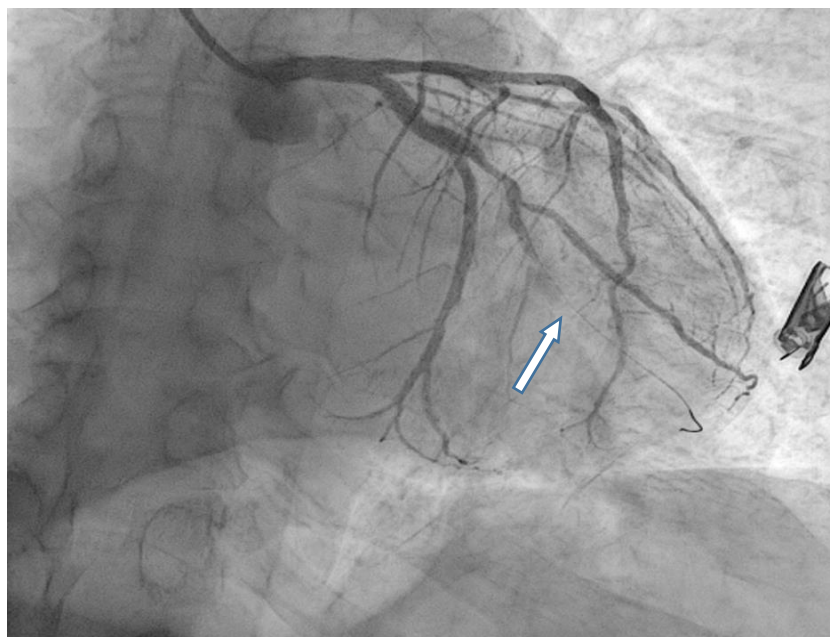


Рисунок 26. После проведения коронарного проводника (стрелка) восстановления кровотока по артерии не определяется

Выполнено определение риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Для этого была использована разработанная ранее шкала (бальная система) (таблица 56).

Таблица 56. Расчет индивидуального риска развития «no-reflow»

Наименование переменной	Значение	Балл	Значение для представленного пациента	Балл для представленного пациента
Возраст, лет	≤ 61	5		
	> 61	7	63	7
Время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, часы	<1	7		
	1 – 3	3		
	>3	7	4	7
Содержание нейтрофилов, $\cdot 10^9/\text{л}$	<6	7		
	6 - 11,44	5		
	$>11,4$	7	12,1	7
Уровень глюкозы крови, ммоль/л	$\leq 6,96$	3		
	$>6,96$	7	7,62	7
Степень коронарного тромбоза TTG	4-5	7	5	7
	0-3	0		
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	Нет	7	Нет	7
	Да	3		
			Сумма баллов	42

Для представленного пациента сумма баллов составила 42 (при сумме баллов более 35, риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока расценивается как высокий). Как было отмечено выше, определение риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока по шкале выполняется после проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную коронарную артерию и

оценки возможности выполнения прямого стентирования. При этом забор крови у пациента выполняется в приемном отделении и сразу же доставляется в клиничко-диагностическую лабораторию, где в первую очередь определяется показатель глюкозы в плазме крови и содержание нейтрофилов. Эти лабораторные характеристики необходимы для расчета степени риска. В нашей клинической практике риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока рассчитывается ассистентом, находящимся в пультной, либо анестезиологом, и сразу же сообщается рентгенэндоваскулярному хирургу.

После определения высокого риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») пациенту начато превентивное введение эптифибатида в дозировке, рекомендованной производителем (однократный болюс 180 мкг/кг, затем непрерывная инфузия в дозе 2 мкг/кг/мин). После проведения баллонной преддилатации и восстановления коронарного кровотока пациенту был имплантирован стент антипролиферативным покрытием размером 2,75x18 мм. Финальный результат вмешательства представлен на рисунке 27.

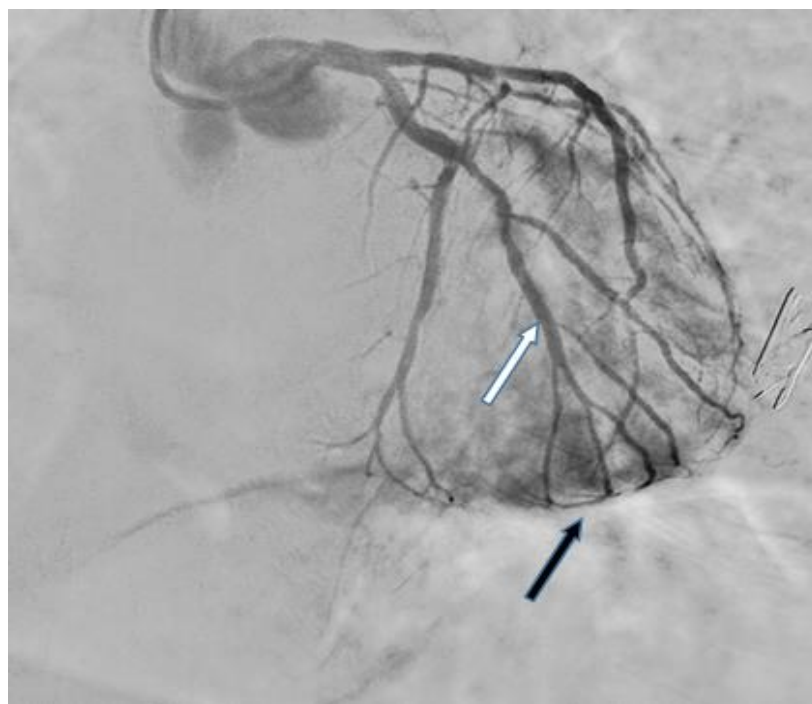


Рисунок 27. Финальный результат вмешательства. Определяется восстановление проходимости коронарной артерии (TIMI 3) (белая стрелка). Определяется нормальное миокардиальное свечение (черная стрелка) MBG3, по своей интенсивностью сопоставимое с передней нисходящей артерией

После проведения ЧКВ болевой синдром полностью купирован, на ЭКГ в динамике определяется резолуция сегмента ST более чем на 50%. Фракция выброса левого желудочка за период госпитализации возросла с 57% до 63%. При этом сохраняется гипокинез задне-апикальных сегментов миокарда ЛЖ, размер асинергии миокарда 20%.

Пациент был выписан на 9 сутки в удовлетворительном состоянии. При телефонном контакте через 12 месяцев состояние удовлетворительное, жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы нет.

Клинический пример 2.

В 11:46 72-летний пациент Н был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение Тюменского кардиологического научного центра с жалобами на интенсивную боль за грудиной, имеющую давящий характер.

Диагноз при поступлении: ИБС. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST передне-перегородочной области ЛЖ. от 12.01.2023 г. Killip I. Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Риск 4 (очень высокий). Послеоперационный гипотиреоз: легкой степени тяжести, компенсация. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

Пациент отмечает АГ на протяжении нескольких лет, регулярно лекарственные препараты не принимает. Максимальные цифры АД 150/90 мм рт ст. Настоящее ухудшение состояния с 9 утра, когда впервые появилась давящая боль в грудной клетки. На догоспитальном этапе проведена терапия: клопидогрель 300мг, ацетилсалициловая кислота 250мг внутрь, морфин 1% - 1,0 в/в, нитроспрей 1 доза. В приемном отделении пациенту было назначено 300 мг клопидогреля.

Из приемного отделения пациент был напрямую доставлен в рентгеноперационную, где по данным коронарографии определялось: неровность контуров в проксимальном сегменте правой коронарной артерии, пограничный стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии (30-50%), стеноз 30% заднебоковой артерии от ПКА, неровность контуров проксимального сегмента огибающей артерии, стеноз 30% дистального сегмента огибающей артерии, стеноз 75% первой ветви тупого края, острая тромботическая окклюзия (ТТГ5) передней межжелудочковой артерии от устья (рисунок 28).



Рисунок 28. Исходная ангиография. Определяется острая тромботическая окклюзия (ТТГ 5) передней межжелудочковой артерии (стрелка)

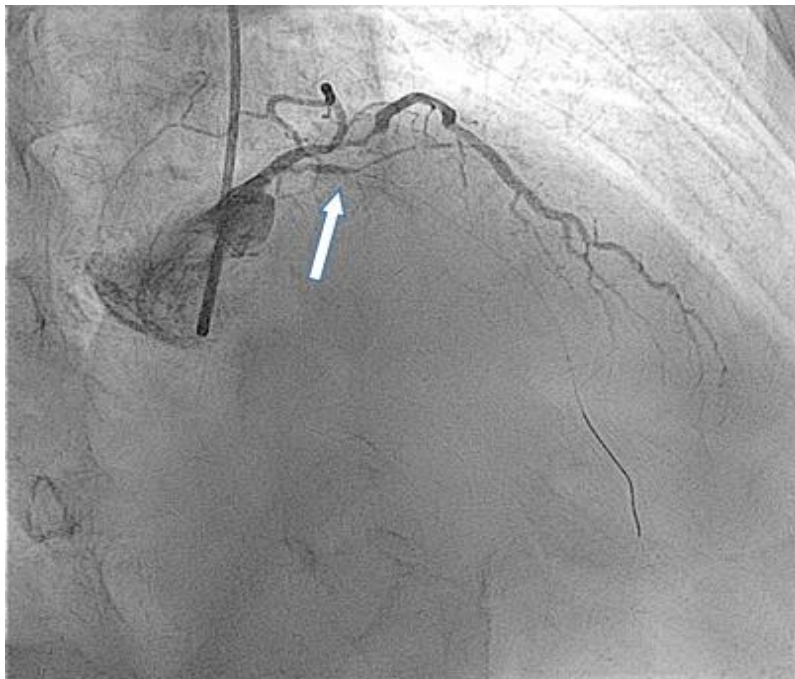


Рисунок 29. Ангиография после проведения коронарного проводника. Определяется зона восстановления кровотока (стрелка)

После успешного проведения коронарного проводника через место окклюзии, определялось частичное восстановление кровотока по артерии (рисунок 29). В такой ситуации возможно проведение прямого стентирования инфаркт-связанной артерии. Далее пациенту выполнен расчет риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») (таблица 57).

Таблица 57. Расчет индивидуального риска развития феномена «no-reflow»

Наименование переменной	Значение	Балл	Значение для представленного пациента	Балл для представленного пациента
Возраст, лет	≤ 61	5		
	> 61	7	72	7
Время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, часы	<1	7		
	1 – 3	3		
	>3	7	4	7
Содержание нейтрофилов, *10 ⁹ /л	<6	7		
	6 - 11,44	5	6,1	5
	>11,4	7		
Уровень глюкозы крови, ммоль/л	≤ 6,96	3		
	>6,96	7	9,16	7
Степень коронарного тромбоза TTG	4-5	7	5	7
	0-3	0		
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	Нет	7		
	Да	3	Да	3
			Сумма баллов	36

По результатам вычислений, количество баллов равняется 36 - у пациента определяется высокий риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). В связи с этим принято решение о превентивном введении ИГ ПвШа рецепторов тромбоцитов. Начато превентивное введение эптифибатида в дозировке, рекомендованной производителем (однократный болюс 180 мкг/кг, затем непрерывная инфузия в дозе 2 мкг/кг/мин).

Пациенту было выполнено прямое стентирование с использованием стента с антипролиферативным покрытием 3,5x18 мм. Финальный результат вмешательства представлен на рисунке 30. Определяется адекватная перфузия передне-перегородочной зоны миокарда (МВГ3) (рисунок 31).



Рисунок 30. Кровоток по передней межжелудочковой артерии восстановлен (TIMI 3) (стрелка)

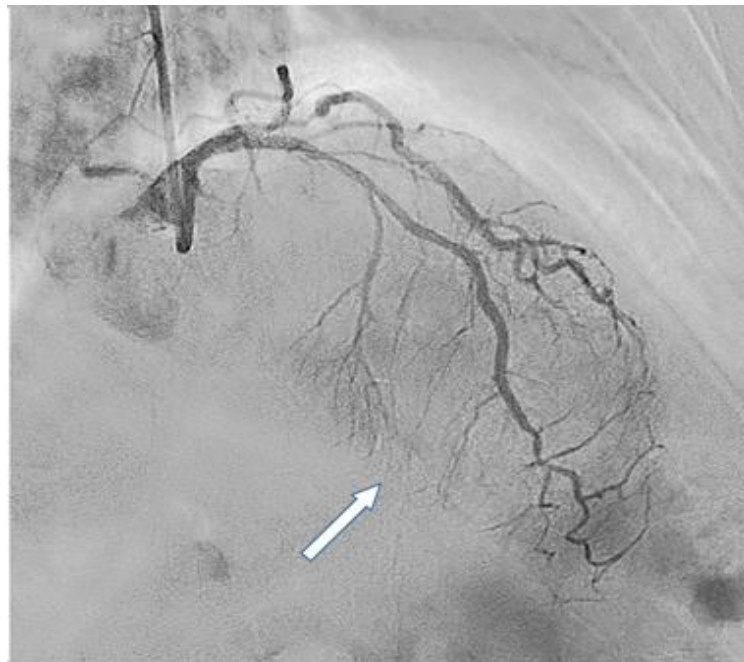


Рисунок 31. Оценка перфузии после восстановления кровотока. Миокардиальное свечение МВГ 3 (стрелка)

После проведения ЧКВ болевой синдром полностью купирован, на ЭКГ в динамике определяется резолуция сегмента ST более чем на 50%. Фракция выброса левого желудочка за период госпитализации возросла с 50% до 60%. Также определялось снижение зоны асинергия миокарда апикально-передне-перегородочных отделов ЛЖ до 10%. Пациент был выписан на 11 сутки в удовлетворительном состоянии.

Таким образом превентивное использование ИГ IIb/IIIa у пациентов с острым ИМпST и высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») ассоциировалось со снижением частоты развития этого осложнения. При превентивном использовании ИГ IIb/IIIa у пациентов высокого риска, частота развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») не превышала показатели пациентов низкого риска.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

8.1 Обсуждение шкалы (бальной системы) оценки вероятности летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

Шкала (бальная система), разработанная в рамках настоящего исследования, также, как и большинство современных шкал по оценке рисков летального исхода у пациентов с острым ИМпST основывается на данных регистра [231, 95, 46]. Такой подход является оптимальным, поскольку позволяет учесть результаты лечения пациентов в реальной клинической практике. В случаях, когда при создании шкалы (бальной системы) используются данные рандомизированных клинических исследований, возникает риск выпадения из анализа большого количества пациентов (в том числе наиболее тяжелых пациентов), не соответствующих критериям включения и исключения.

По результатам нашего исследования очевидно, что существующие прогностические шкалы, такие как GRACE, TIMI, CADILLAC и PAMI, в настоящее время обладают высокой дискриминационной способностью для прогнозирования летальных исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [190, 193, 192, 254]. Результаты анализа показали, что площадь под ROC-кривой в каждой из исследуемых шкал составила от 0,827 до 0,876. Тем не менее, площадь под ROC-кривой для шкалы, разработанной в этом исследовании, как в обучающей, так и в тестовой выборках, превысила 0,9, что указывает на отличное качество модели. Это может быть результатом того, что в ранее предложенных шкалах не учитывались ангиографические результаты эндоваскулярной реваскуляризации.

Для оценки риска летального исхода у пациентов с острым ИМпST было предложено большое количество прогностических шкал. Вне зависимости от уровня риска, полученного с использованием какой-либо шкалы, тактика ведения пациентов с острым ИМпST остается неизменной и заключается в максимально быстрой реваскуляризации коронарной артерии, связанной с инфарктом. Выявление потенциально модифицируемых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпST и последующее воздействие на эти предикторы представляется важной исследовательской задачей. Для этого в настоящей работе была разработана шкала

(бальная система), по результатам которой у пациентов с острым ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ, было определено 7 независимых предикторов летального исхода.

Необходимо отметить, что 3 из 7 выявленных в настоящем исследовании предикторов являются немодифицируемыми. Среди них: возраст ≥ 65 лет, количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 16 , передняя локализация инфаркта миокарда.

Некоторые исследования выявили связь между возрастом и эффективностью лечения у пациентов с острым ИМпСТ [16, 138]. Вероятно, это связано с более высокой частотой сопутствующей патологии и более тяжелым поражением коронарных сосудов у пожилых. Кроме того, в качестве потенциальных факторов, оказывающих влияние на прогноз у пациентов старших возрастных групп, выделяются: снижение частоты ангиографического успеха коронарного вмешательства, увеличение времени задержки перед выполнением вмешательства и более частое применение стентов без антипролиферативного покрытия [79, 138, 109, 184]. В большинстве имеющихся шкал по оценке риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ, возраст был выделен как один из наиболее значимых предикторов [190, 102, 95, 40, 46].

Еще одним немодифицируемым предиктором летального исхода, согласно полученным в нашем исследовании результатам, степень тяжести поражения коронарных артерий по шкале Syntax ≥ 16 . При использовании шкалы Syntax учитывается не только количество гемодинамически значимых поражений, их локализация и функциональная нагрузка, но и техническая сложность выполнения ЧКВ. Ранее было изучено, что значимую роль в прогнозировании летального исхода играет как исходное количество баллов по шкале Syntax, так и остаточное, после проведения ЧКВ на инфаркт связанной коронарной артерии [61, 141]. В настоящем исследовании мы анализировали исходное значение показателя Syntax. При таком подходе показатели чувствительности и специфичности разработанной шкалы были выше, нежели при использовании остаточного значения показателя Syntax. Вероятно, остаточное количество баллов по шкале Syntax целесообразно использовать в качестве предиктора отдаленных исходов лечения. При прогнозировании госпитальной летальности, исходное значение показателя Syntax score позволяет в том числе учитывать комплексность инфаркт-связанного поражения.

Результатами проведенного исследования было подтверждено, что передняя локализация инфаркта миокарда является еще одним немодифицируемым фактором,

влияющим на госпитальную летальность у пациентов с острым ИМпСТ. Согласно ряду предшествующих исследований передняя локализация инфаркта миокарда является наиболее неблагоприятной [96, 196]. В большинстве случаев передний инфаркт миокарда связан с поражением передней межжелудочковой артерии, которая обеспечивает кровоснабжение от 45% до 55% массы миокарда левого желудочка [89]. При переднем инфаркте миокарда часто возникают осложнения, такие как развитие аневризмы и формирование тромба в левом желудочке [164]. Кроме того, передняя локализация инфаркта миокарда связана с неблагоприятным ремоделированием сердца и прогрессированием сердечной недостаточности [132].

Для увеличения эффективности результатов лечения пациентов с передней локализацией острого ИМпСТ в настоящее время активно изучаются различные подходы. В частности, проводится рандомизированное исследование EURO-ICE, по изучению эффективности и безопасности применения локальной интракоронарной гипотермии [229]. Также методом в улучшении результатов лечения пациентов с передним острым ИМпСТ представляется использование устройства прерывистой окклюзии коронарного синуса PiCSO (Miracor Medical SA, Бельгия). Идея методики заключается в том, что за счет блокирования венозного оттока происходит перераспределение кровотока в неперфузированную область миокарда, связанную с инфарктом. Уменьшение зоны субэндокардиальной ишемии при таком подходе было продемонстрировано в исследованиях на собаках [93]. Использование системы PiCSO позволяет поднять венозное давление до 70 мм.рт.ст. и перераспределить коронарный кровоток в ишемизированную зону [199]. Прерывистый характер окклюзии способствует уменьшению зоны микроваскулярной обструкции за счет очищения микроваскулярного русла от тромботических эмболов и фрагментов атеросклеротической бляшки [198]. Результаты первого пилотного исследования, включающего 90 пациентов, продемонстрировали, что использование системы PiSCO позволило снизить зону инфаркта миокарда на 32,5% ($p=0,023$) [115]. В настоящее время для изучения эффективности и безопасности использования методики прерывистой окклюзии коронарного синуса PiSCO проводятся два крупных рандомизированных исследования (PiCSO-AMI-I и PiCSO-AMI-II). Таким образом, при благоприятных результатах нескольких рандомизированных исследований, проводящихся в настоящее

время, такой предиктор летального исхода как передняя локализации инфаркта миокарда, может перейти в разряд модифицируемых.

8.2 Обсуждение результатов комплексной оценки модифицируемых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, 4 из 7 предикторов летального исхода у пациентов с острым ИМпST можно считать модифицируемыми. К ним относятся: общее время ишемии миокарда ≥ 180 минут, гипергликемия при поступлении, выраженная острая сердечная недостаточность (III-IV класса по Killip), неуспешное ЧКВ. Модификация ряда выявленных предикторов возможна преимущественно на этапе перед проведением ЧКВ. К ним относятся: общее время ишемии миокарда ≥ 180 минут, гипергликемия при поступлении. Воздействие на ряд выявленных предикторов возможно преимущественно на этапе проведения ЧКВ. К ним относятся: выраженная острая сердечная недостаточность (III-IV класса по Killip), неуспешное ЧКВ.

Общее время ишемии миокарда

Одним из наиболее важных условно модифицируемых предикторов летального исхода у пациентов с острым ИМпST является сокращение продолжительности общего времени ишемии миокарда. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что увеличение общего времени ишемии миокарда более 180 минут ассоциируется с увеличением частоты летальности и развитием основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) у пациентов с острым ИМпST. Эти данные были подтверждены рядом проведённых ранее исследований, где увеличение общего времени ишемии миокарда выше определенных пороговых значений также являлось важным предиктором как госпитальной, так и отдаленной летальности [69, 218]. Так по результатам Корейского регистра острого инфаркта миокарда, наряду со временем догоспитальной задержки (менее 90 минут), и времени «дверь-баллон» (менее 90 минут), общее время ишемии (менее 180 минут) являлось независимым предиктором 30-дневной летальности (OR=0,64 95%ДИ 0,53-0,78, $p<0,001$). Кроме того, единственным независимым предиктором снижения 30-дневной летальности в скорректированных по риску (по шкале GRACE) группах было общее время ишемии миокарда менее 180 минут

(OR=0,78, 95%ДИ 0,62-0,99, p=0,04) [218]. По данным Австралийского регистра, время общей ишемии миокарда более 240 минут у пациентов с ОИМПСТ ассоциировалось с развитием основных неблагоприятных кардиальных осложнений (MACE) (OR=1,85, 95%ДИ 1,25-2,75, p=0,02) [69].

Впервые влияние общего времени ишемии на жизнеспособность миокарда было изучено в экспериментальных работах Reimer et al [249]. В ходе эксперимента собакам перевязывалась огибающая артерия, а зона некроза оценивалась через 40 минут, 3 и 6 часов. Авторами был описан феномен фронта волны (wave front phenomenon), когда необратимые некротические изменения распространяются от эндокарда к эпикарду, при этом зона жизнеспособного миокарда после реканализации через 40 минут составляла 55%, через 3 часа 33%, а через 6 часов лишь 16%. Очевидно, что время реперфузии от момента начала окклюзии играет решающую роль в сохранении жизнеспособности миокарда. При этом модели, полученные на животных нельзя полностью экстраполировать на практику в реальных клинических условиях. Состояние окклюзии коронарной артерии, случившиеся вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки может быть динамическим. При этом в ряде случаев длительное формирование атеросклеротической бляшки, частично обтурирующей просвет артерии, приводит к формированию коллатералей, частично покрывающих потребности миокарда при возникновении острой тромботической окклюзии. Этим объясняются подтвержденные преимущества проведения эндоваскулярной реваскуляризации при длительности болевого синдрома даже более 12 часов [62]. При этом в ходе экспериментов, при перевязке артерии у животных на срок более 12 часов, фрагментов жизнеспособного миокарда не определялось [249].

Описанные в экспериментальных исследованиях необратимые ишемические процессы, привели к формированию концепции «время равно миокарда». С каждой минутой у пациента увеличивается зона необратимых изменений в сердечной мышце, что приводит к увеличению летальности, снижению сократительной способности левого желудочка с дальнейшим развитием сердечной недостаточности. В связи с этим критически важно анализировать и искать потенциальные пути сокращения времени до реваскуляризации на каждом этапе взаимодействия с больным.

Все временные задержки до проведения реваскуляризации можно разделить на 2 группы:

- задержка времени, обусловленная поведением пациента;
- задержка времени, обусловленная системой здравоохранения.

Предшествующие исследования показывают, что задержка, обусловленная несвоевременным обращением за медицинской помощью после возникновения болевого синдрома вносит существенный вклад в общее время ишемии миокарда [184]. Это подтверждают результаты нашего исследования, где была выявлена сильная корреляционная связь между общим временем ишемии миокарда и временем догоспитальной задержки. Однако повлиять на временной показатель задержки, обусловленный поведением пациента является очень сложной задачей. Ранее проведенные исследования демонстрируют, что профилактические мероприятия, реализованные в рамках информирования населения о корректных алгоритмах действий при возникновении болей в области груди, не оказали значимого эффекта [42, 184]. Кроме того, было показано, что различные проекты по обучению пациентов также не привели к желаемым результатам [42]. В настоящее время считается, что наиболее эффективным методом является проведение целевых профилактических мероприятий среди пациентов, имеющих высокий риск несвоевременного обращения за медицинской помощью [184].

Основным вопросом организации медицинской помощи пациентам с ОИМпСТ является сокращение временных задержек, обусловленных системой здравоохранения. Целевые показатели для каждого этапа взаимодействия с пациентом четко регламентированы в клинических рекомендациях МЗ РФ [12]. Очевидно, что для эффективного функционирования системы оказания медицинской помощи пациентам с острым ИМпСТ, необходим регулярный мониторинг каждого из этих временных интервалов с целью определения этапов временных потерь и последующей целевой коррекции. Кроме того, абсолютно необходимым представляется мониторинг временного интервала «дверь-баллон» в каждой клинике, где проводятся ЧКВ. В Тюменском кардиологическом научном центре при поступлении на каждого пациента с острым ИМпСТ заводится чек-лист, где анализируются все временные потери. В настоящее время среднее время «дверь-баллон» составляет 42 минуты.

Несмотря на все преимущества сокращения общего времени ишемии миокарда, в настоящее время нет четких рекомендаций относительно целевых цифр этого временного интервала. В частности, это связано с тем, что продолжительность ишемии

миокарда значительно зависит от того, сколько времени прошло с момента обращения пациента за медицинской помощью, а воздействие на этот показатель представляет собой чрезвычайно сложную задачу. Хорошим результатом считается, если время общей ишемии миокарда не превышает 120 минут [256]. При этом в результате некоторых исследований было обнаружено статистически значимое влияние на госпитальную летальность увеличение общего времени ишемии свыше 180 минут. Кроме того, в недавнем исследовании Kaweski et al. был обнаружен парадокс отсутствия влияния снижения общего времени ишемии миокарда на показатели смертности на популяционном уровне. Так, с 2006 по 2013 годы авторы отметили снижение общего времени ишемии с 268 до 230 минут. При этом показатель госпитальной летальности за указанный временной промежуток увеличился с 4,1% до 5,1%, а годичной летальности с 7,1% до 10,8%. В тоже время увеличение общего времени ишемии было независимым предиктором годичной летальности на индивидуальном уровне (OR=1,024; 95%ДИ 1,015–1,034, $p<0,001$) [57].

Выраженная острая сердечная недостаточность

Важным модифицируемым предиктором госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпST является наличие выраженной острой сердечной недостаточности (III–IV по Killip). Нужно отметить, что при разработке шкалы мы представили III и IV классы острой сердечной недостаточности по Killip в качестве одного предиктора. При таком объединении показатели чувствительности и специфичности шкалы были выше, нежели при добавлении в модель этих классов по отдельности. Интеграция инвазивной стратегии реперфузии в широкую клиническую практику существенно снизила количество пациентов с кардиогенным шоком [241]. Во многом это связано с сокращением общего времени ишемии миокарда. Потенциально, сокращение временного интервала от начала болевого синдрома до проведения реваскуляризации, может помочь предотвратить развитие тяжелой формы острой сердечной недостаточности [207]. Нужно отметить, что эта закономерность сохраняется до определенного предела и в дальнейшем сокращение общего времени ишемии миокарда уже не ассоциируется со снижением количества пациентов с кардиогенным шоком. Подтверждением этому является тот факт, что количество пациентов с кардиогенным шоком в странах с хорошо развитой системой оказания помощи больным с острым

ИМпST является сопоставимой с полученными в нашем исследовании данными и составляет 6-7% [57].

В настоящей работе были определены факторы, ассоциирующиеся с выраженной острой сердечной недостаточностью. К ним относятся: увеличение уровня глюкозы в плазме крови, развитие желудочковых нарушений ритма, развитие полной атриовентрикулярной блокады, увеличение временного интервала «дверь-баллон», более высокое количество баллов по шкале Syntax. Развитие данных патологических состояний является закономерным и может являться как маркером тяжести состояния, так и причиной развития, выраженной острой сердечной недостаточности.

К основным современным методам увеличения результатов лечения у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью можно отнести: обязательное проведение ЧКВ в кратчайшие сроки, формирование сети специализированных шоковых центров и использование систем механической поддержки кровообращения.

Несмотря на очевидные преимущества ЧКВ для пациентов с острым ИМпST, в российской популяции наблюдается так называемый "парадокс риска лечения", при котором из-за опасений относительно возможных осложнений, пациенты с тяжелыми формами острой сердечной недостаточности не всегда подвергаются эндоваскулярному лечению [2]. За 2018 год по данным Федерального регистра ОКС летальность пациентов с признаками кардиогенного шока составила 41,4% [18]. Тем не менее, всего лишь 47% из них получили эндоваскулярное лечение, при том, что в этой группе больных своевременные вмешательства могут сыграть решающую роль в повышении шансов на благоприятный исход и улучшении прогноза [185].

Следует отметить, что в последние годы в РФ реализуется программа создания шоковых центров. В основе функционирования шоковых центров лежит принцип, согласно которому сосредоточение наиболее тяжелых пациентов на базе одного специализированного лечебного учреждения, приводит к увеличению их выживаемости. Ряд исследований продемонстрировал, что количество госпитализированных пациентов с КШ, имеет прямую корреляционную взаимосвязь с уровнем их госпитальной летальности [122, 169, 112]. На основании этого была предложена концепция кардиологических шоковых центров, которые являются усовершенствованной версией обычных сосудистых центров и обладают рядом отличий [8]. К ним относятся:

- наличие как минимум двух рентгеноперационных, работающих в круглосуточном режиме, большой ежегодный объем выполняемых ЧКВ, в том числе у пациентов с кардиогенным шоком;
- возможность проведения кардиохирургических вмешательств;
- наличие блока интенсивной терапии;
- наличие мультидисциплинарной шоковой команды, включающей рентгенэндоваскулярного хирурга, сердечно-сосудистого хирурга, врача анестезиолога-реаниматолога, врача кардиолога, специализированного среднего медицинского персонала
- возможность круглосуточного применения современных систем механической поддержки кровообращения.

Лечение пациентов с признаками кардиогенного шока является важной точкой приложения для устройств МПК. Данные современных исследований доказывают, что своевременное и обоснованное применение устройств МПК позволяет значительно улучшить выживаемость и вывести результаты лечения в этой наиболее сложной категории больных на принципиально новый уровень [122, 166, 54, 113, 143].

Доказательная база в отношении устройств МПК в настоящее время является противоречивой. Во многом это обусловлено большим количеством ограничений, связанным с проведением исследований у пациентов с КШ. В частности, к ним относится низкая скорость набора, небольшой объем выборок и включение пациентов, не отвечающих общепринятым критериям КШ в исследование. Немаловажным фактором выживаемости является время от развития КШ до установки устройства МПК. Однако этот параметр также не учитывался в большинстве исследований, посвященных этой проблеме [7]. Кроме того, длительное время не существовало единой классификации стадий кардиогенного шока, что обуславливало включение в исследования разнородных категорий больных. В частности, критериям кардиогенного шока для включения в исследование могли соответствовать несопоставимые по тяжести пациенты. Для решения этой проблемы несколько лет назад была принята единая классификация стадий КШ [227]

Учитывая ограниченность данных рандомизированных исследований в отношении использования устройств МПК у пациентов с КШ, большое значение в изучении этого вопроса уделяется данным регистров клинической практики. Наиболее

многочисленным их них в настоящее время является регистр использования устройств Impella у пациентов с КШ, который включает более 15000 пациентов [54]. При анализе данных этого регистра удалось определить несколько важных трендов, ассоциирующихся с увеличением выживаемости у пациентов с КШ. Прежде всего, в случаях, когда с целью поддержки субкомпенсированной гемодинамики и уменьшения лекарственной терапии использовалась превентивная (до проведения ЧКВ) установка устройств МПК, выживаемость была лучше (59% против 52%, $p < 0,001$). Кроме того, подбор режимов работы устройств механической поддержки путем мониторинга гемодинамики путем катетеризации правых отделов сердца, значительно улучшал прогноз лечения этих пациентов с ростом выживаемости до 63%.

Таким образом, на сегодняшний день использование устройств МПК является наиболее перспективным методом лечения пациентов с КШ, поскольку оно позволяет добиться компенсации гемодинамики без нежелательных побочных эффектов от применения инотропных и вазопрессорных препаратов [7].

Гипергликемия

Еще одним условно модифицируемым предиктором летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпСТ является гипергликемия. На данный момент нет общепринятого мнения относительно того, является ли гипергликемия просто маркером степени тяжести заболевания или является самостоятельным фактором, вызывающим повреждение. Ряд исследований продемонстрировал, что гипергликемия ассоциируется с повышенной активацией тромбоцитов и усиливает процесс тромбообразования [136, 123]. Также при гипергликемии увеличивается секреция эндотелина-1 (ЕТ-1), что усиливает вазоконстрикторный эффект [146]. Независимо от наличия у пациента сахарного диабета, повышение глюкозы крови при госпитализации было связано с увеличением летальности [135]. Тем не менее, следует отметить, что уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом может быть значительно выше [158]. Исходя из этих данных, в настоящем исследовании состояние гипергликемии определялась при различных показателях глюкозы крови для пациентов с сахарным диабетом и без него. В настоящее время клинические рекомендации предлагают метод коррекции уровня гликемии, который требует поддержания уровня глюкозы в плазме ниже 11 ммоль/л [128]. Необходимо аккуратно контролировать уровень глюкозы в крови и избегать чрезмерно резкого снижения его до значения ниже

5 ммоль/л, чтобы предотвратить развитие состояния гипогликемии. Гипогликемия является еще более неблагоприятным прогностическим фактором и может иметь серьезные последствия для пациентов, поэтому соблюдение баланса при коррекции гликемии крайне важно [128].

Чтобы обеспечить наиболее эффективную коррекцию гипергликемии у пациентов с острым ИМпСТ, проводились исследования разнообразных терапевтических стратегий. Наиболее перспективным в настоящее время считается использование препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [165]. Результаты недавно проведенного мета-анализа 4 рандомизированных исследований, суммарно включающих 469 пациентов с острым ИМпСТ продемонстрировали, что использование лираглутида ассоциировалось со значимым увеличением фракции выброса ЛЖ в сравнении с плацебо. При этом определялась тенденция к снижению количества основных неблагоприятных коронарных событий (МАСЕ) при использовании данного препарата. Авторы связывают вероятно отсутствие влияние приема лираглутида на твердые конечные точки при значимом влиянии на сократительную функцию ЛЖ с недостаточным количеством пациентов, включенных в исследования [265].

Неуспешное ЧКВ

Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, достижение ангиографического успеха ЧКВ является важным предиктором госпитальной летальности. При этом независимыми предикторами неуспешного ЧКВ являлись возраст, выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV), медиана общего времени ишемии миокарда, инфаркт-связанное поражение ствола ЛКА, исходный коронарный тромбоз TTG 4-5. Полученные данные во многом согласуются с результатами ранее проведенных исследований, посвященных этой проблеме [197, 70]. Так по результатам Elakabawi K и соавт. предикторами неуспешного ЧКВ являлись: выраженность коронарного тромбоза, возраст, низкое исходное артериальное давление и исходный кровоток по TIMI [197]. В работе Mahmoud A.H. и соавт. неуспешная реперфузия ассоциировалась с увеличением общего времени ишемии миокарда, многократной баллонной предилатацией, в том числе высоким давлением, выраженным коронарным тромбозом, отсутствием приступов стенокардии до поступления в

стационар, отсутствием приема аспирина на догоспитальном этапе, повышенным уровнем лейкоцитов и глюкозы [70].

Следует отметить, что в большинстве современных исследований в качестве критериев ангиографического успеха ЧКВ используется оценка финального кровотока по TIMI и степени миокардиального свечения (MBG). Было показано, что степень финального кровотока по TIMI, а также степень миокардиального свечения (MBG) ассоциируются с размером инфаркта миокарда и являются предикторами госпитальной и отдаленной летальности [242, 140].

В случаях, когда после устранения механических препятствий коронарному кровотоку, не происходит его восстановления ($< \text{TIMI } 3$), либо при достижении кровотока TIMI 3 определяется снижение степени миокардиального свечения ($\text{MBG} < 2$), диагностируется феномен «no-reflow». Возникновение феномена «no-reflow» характеризуется неблагоприятным прогнозом, что выражается в снижении фракции выброса ЛЖ, формировании постинфарктной аневризмы и прогрессировании сердечной недостаточности [4, 30]. Согласно полученным в настоящем исследовании данным, развитие феномена «no-reflow» являлось причиной неуспешного ЧКВ в 2/3 случаев. К остальным причинам неуспеха реперфузии можно отнести технические сложности, связанные с выполнением ЧКВ, наличие значимых остаточных тромбов в просвете стентированного сегмента, а также смерть во время выполнения вмешательства. В некоторых исследованиях изучалась роль остаточного внутрипристеночного тромба после проведения стентирования. Это состояние ассоциировалась с неоптимальной миокардиальной перфузией и неблагоприятным прогнозом, что подтверждается результатами нашего исследования [145, 220]. Согласно полученным данным, наличие остаточного пристеночного тромба в 36,8% случаев определялось одновременно с развитием феномена «no-reflow». При этом летальность в группе пациентов с наличием пристеночного тромба в имплантированном стенте составила 8,3%, а при сочетании наличия пристеночного тромба и развившегося феномена «no-reflow» – 21,4%.

8.3 Обсуждение факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при отдаленном наблюдении

В ходе нашего исследования мы обнаружили, что у пациентов с острым ИМпST наблюдается значительный рост частоты неблагоприятных событий MACE и

смертности при отдаленном наблюдении как за 5, так и за 10 лет. Следует отметить, что результаты 5-летнего наблюдения, полученные в нашем исследовании соотносятся с данными, полученными ранее. Так, было показано, что частота летальности у пациентов с острым ИМпСТ увеличивались практически в два раза в период наблюдения от 1 до 5 лет (20,4% и 10,6% соответственно). При этом за период от выписки из стационара до 5 лет этот показатель увеличился с 5,7% до 20,4% [66].

В большинстве исследований, посвященных изучению отдаленных результатов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда, эндоваскулярная реперфузионная стратегия использовалась лишь у небольшого количества пациентов [6, 51, 189]. В литературе, доступной на текущий момент, имеется ограниченное количество исследований, которые анализируют длительные результаты наблюдения за пациентами с острым инфарктом миокарда после проведения эндоваскулярной реваскуляризации. Мы обнаружили лишь несколько исследований, посвященных данной тематике [32, 167, 168]. Результаты восьмилетнего исследования A. Barchielli et al. показали, что в группе пациентов, которым было проведено первичное ЧКВ, частота развития событий MACE, включающих смерть, инфаркт миокарда и экстренную реваскуляризацию, составляла 47,7% [168]. В исследовании Giurgea G. A. Et al., в зависимости от типа применяемых коронарных стентов, по данным 9-летнего наблюдения показатель летальности составлял от 16,8% до 23,5%, [32]. Следует отметить, что полученные результаты сопоставимы с данными нашего исследования. При этом в регистрах, где ЧКВ выполнялись лишь у выборочного числа больных, результаты лечения через 10 лет были значительно хуже. Так результаты исследования TACOS показали, что частота смертности у пациентов с острой ИМпСТ составила 52,5% через десять лет наблюдения [189]. По данным Новозеландского регистра ОКС смертность составила 58% при наблюдении от 10 до 13,5 лет [51].

При анализе результатов нашего исследования кумулятивная выживаемость через 1 год проспективного наблюдения составила 90%, а через 5 лет - 79%. При этом кумулятивная выживаемость в группе наблюдения через 10 лет после ЧКВ составила 69%. Кривые Каплана-Мейера продемонстрировали схожую динамику в обеих группах отдаленного наблюдения. Отмечалось резкое снижение выживаемости на госпитальном этапе и последующее прогрессивное снижение до первого года наблюдения. На горизонте от 1 года до 10 лет наблюдения характер кривых Каплана-Мейера

демонстрировал более плавное снижение с последующим резким снижением после 120 месяцев наблюдения.

По данным нашего исследования, сердечно-сосудистые причины играют ведущую роль в структуре смертности пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда. Эти данные соотносятся с результатами ряда исследований, где изучался этот вопрос. Так при анализе данных 5263 пациентов, которым проводилось первичное ЧКВ, в течение 12 лет наблюдения 65% случаев смерти были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а лишь 35% имели другую причину смерти [167]. При этом показатель смертности от сердечно-сосудистых причин в проведенном нами исследовании (75%) был сопоставим с результатами исследования TACOS (73,9%) [189].

В этом аспекте весьма актуальным представлялся вопрос изучения факторов, ассоциированных с риском летального исхода при отдаленном наблюдении у больных с ИМпСТ. Как показало наше исследование, к таким факторам относятся возраст, фракция выброса левого желудочка при выписке из стационара, неуспешное ЧКВ и неполная реваскуляризация.

Фактор возраста играет важную роль в оценке риска и прогнозировании летальности у больных с острым инфарктом миокарда. У пожилых пациентов часто наблюдается многососудистое поражение коронарных артерий, которое может сопровождаться выраженной кальцификацией, что в ряде случаев делает невозможным проведение полной реваскуляризации миокарда. Кроме того, эта группа пациентов более склонна к наличию сопутствующих заболеваний, что также оказывает влияние на отдаленные результаты лечения. Учитывая эти особенности, практически все шкалы, разработанные для прогнозирования долгосрочного риска летального исхода у пациентов с острым ИМпСТ, включали фактор возраста в качестве предиктора [175, 244]. Наиболее часто в качестве точки отсечения в исследованиях принимается возраст ≥ 65 лет. Было показано, что за 10 лет наблюдения показатель смертности после острого инфаркта миокарда у пациентов моложе 65 лет составил 18,5%, и был более, чем в 3,5 раза меньше в сравнении с больными в возрасте ≥ 65 лет (69,7%) [188]. Это подтверждают результаты нашего исследования, где через 10 лет наблюдения кумулятивная смертность у пациентов в возрасте < 65 лет составила 20,8%, а в возрасте ≥ 65 лет — 62,8%.

По данным проспективного 5-летнего наблюдения, сниженная сократительная функция ЛЖ при выписке из стационара ассоциировалась с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым ИМпСТ. Важно отметить, что после острого ИМпСТ часто наблюдается восстановление ФВ ЛЖ. В недавно опубликованных исследованиях было показано, что только больные с невосстановленной ФВ ЛЖ после ИМпСТ в отдаленном периоде имеют максимальный риск неблагоприятных событий [195, 205]. Восстановление оглушенного миокарда после реканализации острой окклюзии коронарной артерии определяет степень восстановления ФВ ЛЖ в течение первых нескольких недель. При этом увеличение ФВ левого желудочка в отдаленном периоде преимущественно связано с его ремоделированием, которое может быть вызвано гипертрофией, воспалением, некрозом или фиброзом в области инфаркта [155, 162]. Данные проведенного нами исследования показывают, что группа больных с промежуточными значениями ФВ ЛЖ на этапе выписки заслуживает особого внимания. Среди этих пациентов встречались лица, у которых произошло как полное восстановление насосной функции сердца в динамике (в 76,3% случаев), так и регресс значений ФВ ЛЖ по результатам наблюдения. На наш взгляд именно эта когорта больных должна быть максимально изучена с целью определения и коррекции факторов риска, ассоциированных с невосстановлением насосной функции сердца.

Одним из факторов, связанных с летальным исходом в отдаленном периоде наблюдения по результатам нашего исследования, являлась неполная реваскуляризация миокарда. Сроки проведения ЧКВ на артериях, не связанных с инфарктом, являются предметом дискуссий и исследований длительное время. Современные рекомендации не устанавливают оптимальные сроки для проведения полной реваскуляризации у таких больных [129]. Влияние полной реваскуляризации миокарда на выживаемость при остром ИМпСТ изучалось в ряде рандомизированных исследований [85, 83, 213]. Все они продемонстрировали значимость проведения полной реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда. При этом особое значение имело соблюдение лимитированного временного интервала между ЧКВ на инфаркт-связанной артерии и других артериях, имеющих гемодинамически значимые стенозы [15]. В наиболее крупное рандомизированное исследование, посвященное вопросу полной реваскуляризации миокарда при остром инфаркте был включен 4041 пациент. По результатам 3-летнего наблюдения, проведение полной реваскуляризации миокарда у

пациентов с острым ИМпСТ при многососудистом поражении ассоциировалось со значительным снижением летальности и развития повторного ИМ (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60 - 0,91; $p=0,004$) [84]. Важно, что в этом исследовании впервые было установлено, что ЧКВ на нецелевых артериях могут быть выполнены как в индексную госпитализацию, так и в течение 45 дней после выписки [255]. В нашем исследовании были показаны положительные эффекты полной реваскуляризации миокарда уже на ранних сроках наблюдения. Однако после пятидесяти месяцев наблюдения при неполной реваскуляризацией миокарда у пациентов определялось наиболее прогрессивное снижение кумулятивной выживаемости. В настоящее время нет достаточной доказательной базы, чтобы установить оптимальный временной интервал для выполнения коронарного шунтирования после чрескожных коронарных вмешательств на инфаркт-связанной артерии [129].

Еще одним предиктором летального исхода в отдаленном периоде (как за 5, так и за 10 лет наблюдения) у пациентов с острым ИМпСТ являлось неуспешное ЧКВ. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что достижение финального коронарного кровотока TIMI 3 является важным предиктором благоприятного отдаленного прогноза. Так по данным анализа результатов лечения 2796 пациентов с острым ИМпСТ, финальный кровоток по $TIMI \leq 2$ ассоциировался с увеличением летального исхода через 5 лет наблюдения (ОР=3,154, 95%ДИ 2,308-4,309, $p<0,001$) [140]. Кроме того, успешно выполненное ЧКВ являлось независимым предиктором снижения смертности у 875 пациентов с острым ИМпСТ, наблюдавшихся в течение 8 лет (ОР = 0,72; 95% ДИ 0,59 - 0,88; $p=0,001$) [168]. Таким образом, неуспешное ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ является важным предиктором не только госпитальной летальности, но и отдаленного прогноза.

8.4 Обсуждение результатов фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

По данным нашего исследования применение фармако-инвазивной стратегии у пациентов с ИМпСТ в городе, с круглосуточно функционирующим центром, где выполняются ЧКВ, характеризовалось сопоставимыми результатами с первичной инвазивной стратегией. При проведении коронароангиографии у пациентов после

фармакоинвазивной стратегии определялась более низкая частота окклюзионного поражения связанной с инфарктом коронарной артерии. При этом различий в частоте летальности и функциональном состоянии левого желудочка не было обнаружено. Подобные результаты соответствуют выводам ряду предшествующих исследований. Например, не было определено значимых различий в частоте летального исхода у пациентов, где выполнялись первичные ЧКВ, и у тех, кто был переведен из других медицинских учреждений в рамках фармакоинвазивной стратегии [187]. Следует отметить одно из ограничений проведенного нами анализа, связанное с тем, что в двух случаях после введения тромболитического препарата на догоспитальном этапе у пациентов развились внутримозговые кровоизлияния. По причине того, что ЧКВ этим больным не выполнялись, они не вошли в исследование. Таким образом частота геморрагического инсульта среди всех пациентов, кому применялась фармакоинвазивная стратегия составила 0,94%.

Согласно актуальным рекомендациям, тромболитическая терапия наиболее эффективна, если время от возникновения болевого приступа до введения тромболитика не превышает 120 минут. Более быстрое введение тромболитического препарата имеет большие шансы на успешное разрушение тромба и восстановление кровоснабжения миокарда, что положительно сказывается на прогнозах исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда [31,243]. В настоящем исследовании у 127 (40,2%) больных группы фармако-инвазивной стратегии этот показатель превышал указанное время.

Интересно отметить, что в недавнем мета-анализе, объединившем 6 рандомизированных и 11 нерандомизированных исследований с общим количеством пациентов в 13037, были проведены сравнения между эффективностью фармакоинвазивной стратегии и первичных ЧКВ. В результате было выявлено, что частота спасительных вмешательств при неэффективности тромболитической терапии составила 32% [172]. Это полностью сопоставимо с полученными нами данными. Так сохранение выраженного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии в группе фармако-инвазивной стратегии отмечалось у 34,8% больных.

При анализе летальности пациентов с острым ИМпСТ за период 5 лет наблюдения было обнаружено, что фармакоинвазивная стратегия превосходит первичную инвазивную стратегию, если задержка от первичного медицинского контакта до проведения первичного ЧКВ превышала 120 минут [124]. Таким образом, при наличии в

городе центра, где проводятся первичные ЧКВ, главной задачей системы здравоохранения должно стать сокращение временных задержек с целью выполнения первичного коронарного вмешательства в течение 120 минут от момента первого контакта с пациентом. В случае, если достичь этой цели невозможно, предпочтение следует отдать фармакоинвазивному подходу. Это позволит обеспечить наиболее эффективное лечение и улучшить прогнозы у пациентов с острым инфарктом миокарда.

8.5 Обсуждение разработанных подходов к снижению частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Для изучения потенциальных подходов к снижению частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпST в настоящем исследовании была разработана шкала (бальная система) оценки риска этого осложнения. Результаты анализа в обучающей и тестовой выборках продемонстрировали хорошую диагностическую точность использования данного инструмента в прогнозировании риска возникновения феномена «no-reflow». Основой данной шкалы (бальной системы) являются 6 основных показателей: возраст пациента, содержание нейтрофилов в крови, время от возникновения болевого синдрома до реваскуляризации, выраженность коронарного тромбоза по шкале TTG, уровень глюкозы в крови, а также возможность выполнения прямого стентирования связанной с инфарктом артерии. Несмотря на сложную природу феномена «no-reflow», основной причиной является микроваскулярная обструкция. Это происходит из-за дистальной эмболии микроциркуляторного русла тромботическими массами и фрагментами атеросклеротической бляшки. Этот факт, вероятно, объясняет преимущества прямого стентирования, а также высокую частоту этого феномена у пациентов с выраженным тромбозом коронарной артерии (TTG 4-5) [186].

По результатам настоящего исследования, возможность выполнения прямого стентирования инфаркт-связанной артерии являлось одним из прогностических факторов, ассоциирующихся со снижением риска возникновения феномена «no-reflow». Кроме того, согласно результатам мультивариантного анализа, проведение прямого стентирования являлось единственным фактором, ассоциирующимся со снижением частоты неуспешного ЧКВ. Ранее исследования показали, что прямое стентирование у

пациентов с хронической ИБС снижает вероятность дистальной эмболии коронарной артерии элементами атеросклеротической бляшки [120]. Определение индекса микроциркуляторной резистентности подтвердило, что прямое стентирование также уменьшает риск микрососудистой дисфункции [104]. Очевидно, что эти изменения также характерны для больных с острым инфарктом миокарда, где помимо атеросклеротических бляшек, значительное количество тромботических масс дополнительно способствует эмболии дистальных отделов коронарного русла.

Многочисленные исследования, как рандомизированные, так и обсервационные, были направлены на изучение целесообразности проведения прямого стентирования у пациентов с острым инфарктом миокарда [43, 76, 94, 239, 78, 108]. Доказательная база в отношении этого вопроса является противоречивой. Согласно ряду мета-анализов, проведение прямого стентирования ассоциировалось с улучшением результатов лечения и снижением частоты развития феномена «no-reflow» [73, 106]. Однако эти результаты не были получены в ряде рандомизированных исследований [106]. Вероятно, недостаточная мощность проведенных исследований и малое количество включенных пациентов, у которых изначально определялась полная тромботическая окклюзия связанной с инфарктом артерии, лежат в основе этих противоречий. Ранее было установлено, что наличие кровотока ТІМІ 0/1 в инфаркт-связанной коронарной артерии связано с неблагоприятным прогнозом при выполнении первичных ЧКВ [259]. Пациенты с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии имели повышенный риск как краткосрочной, так и долгосрочной летальности [186]. При этом в ранее проведенных исследованиях при восстановлении коронарного кровотока до уровня ТІМІ 1 в большинстве случаев выполнялась баллонная предилатация [43, 76, 94, 108]. В проведенном нами анализе при восстановлении коронарного кровотока до ТІМІ 1 в подавляющем большинстве случаев выполнялось прямое стентирование. Нужно отметить, что при таком клиническом сценарии прямое стентирование может быть наиболее эффективным в предотвращении дистальной эмболии артерии, вызванной тромботическими массами.

Следует подчеркнуть, что не всем пациентам с острым инфарктом миокарда возможно выполнить прямое стентирование связанной с инфарктом артерии. При наличии выраженной кальцификации, локализации в области бифуркации, поражении аорто-устьевого сегмента и сильной извитости использовать данную стратегию не

рекомендуется. Такие факторы могут создать технические сложности и увеличить риск осложнений [105]. Однако учитывая, что в 70% случаев после проведения коронарного проводника через зону окклюзии, происходит восстановление кровотока до TIMI 1-3, прямое стентирование оказывается доступным для более чем для половины пациентов с острым ИМпСТ [186].

В нашем исследовании определялось отсутствие преимуществ проведения мануальной тромбаспирации в группе пациентов с тотальной тромботической окклюзией, где после проведения коронарного проводника имелась возможность выполнить прямое стентирование. Положительный эффект тромбаспирации может быть уменьшен или скомпенсирован непосредственным механическим воздействием катетера на тромб и атеросклеротическую бляшку, что впоследствии приводит к дистальной эмболии артерии. Принимая во внимание неутешительные результаты исследований TASTE и TOTAL [251, 215], в которых польза рутинного использования тромбаспирации не была доказана, были высказаны предположения, что использование аспирации тромба может быть особенно эффективно у пациентов с выраженным тромбозом коронарной артерии. Результаты нашего исследования не подтвердили эту гипотезу. Так возникновение феномена «no-reflow» у пациентов, подвергшихся мануальной тромбаспирации было более чем вдвое выше в сравнении с теми, кому выполнялось прямое стентирование.

В настоящей работе была разработана концепция превентивного использования ИГ Пв/Ша рецепторов тромбоцитов у пациентов, имеющих высокий риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что такой подход характеризуется снижением частоты развития этого осложнения.

Для профилактики возникновения феномена «no-reflow» во время выполнения ЧКВ у пациентов с ОИМпСТ изучались различные подходы. Среди них можно выделить разработку механических устройств, препятствующих дистальной эмболизации коронарного русла (тромбаспираторы, ловушки тромбов и др.), разработку тактических подходов к проведению ЧКВ (прямое ишемическое посткондиционирование, гипотермия, отсроченное стентирование и др), использование медикаментозных препаратов (аденозин, эпинефрин, блокаторы кальциевых каналов и др). Однако

большинство предложенных подходов не показали своей эффективности, либо требуют дополнительного изучения [30].

Наиболее эффективной группой препаратов в лечении уже развившегося феномена невосстановленного коронарного кровотока являются ИГ Пб/Ша [65]. При этом в настоящей редакции клинических рекомендаций их рутинное использование не показано (класс рекомендаций III) [12, 129]. В тоже время в недавно проведенном крупном регистровом исследовании, включающем более 110000 пациентов, было продемонстрировано, что в клиниках, где ИГ Пб/Ша применялись рутинно (более 75% всех случаев острого ИМпСТ) в сравнении с клиниками, где данные препараты применялись избирательно (менее 25% всех случаев острого ИМпСТ), показатели летальности через 1 год были статистически значимо ниже (9,7% против 11%, $p < 0,001$). При этом использование ИГ Пб/Ша являлось независимым предиктором снижения отдаленной летальности [80]. Полученные результаты продемонстрировали высокий уровень безопасности использования ИГ Пб/Ша, что может быть обусловлено широким распространением трансрадиального доступа и снижением частоты развития геморрагических осложнений, связанных с местом пункции. Согласно результатам мета-анализа, который включал 14 рандомизированных исследований, использование трансрадиального доступа ассоциировалось со снижением летальности у пациентов с острым ИМпСТ. При этом в группе трансрадиального доступа более часто применялись ИГ Пб/Ша [125]. В недавнем исследовании Rigattieri S. и соавт. было показано, что рутинное превентивное использование ИГ Пб/Ша характеризуется низкой частотой развития событий MACE и высоким профилем безопасности, что подтверждают полученные в нашем исследовании данные [202]. Следует отметить, что в настоящее время определяется устойчивый тренд к увеличению частоты превентивного использования ИГ Пб/Ша у пациентов с острым ИМпСТ. Результаты исследований демонстрируют, что такой подход является эффективным и безопасным. Между тем ранее возможности использовать ИГ Пб/Ша таргетно, у пациентов, имеющих высокий риск возникновения феномена «no-reflow», не изучались. По результатам нашего исследования, такой подход позволяет добиться существенного снижения частоты развития этого осложнения у пациентов высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе была разработана шкала (бальная система), характеризующаяся отличной дискриминационной способностью в отношении прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ. На основе разработанной шкалы были выделены и изучены модифицируемые предикторы летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпСТ. Среди модифицируемых предикторов были выделены следующие: общее время ишемии миокарда более 180 минут, гипергликемия при поступлении ($\geq 7,78$ ммоль/л у пациентов без сахарного диабета в анамнезе; $\geq 14,35$ ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе.), острая сердечная недостаточность класса III-IV по Killip, неуспешное ЧКВ.

В ходе выполненного исследования было установлено, что общее время ишемии миокарда более 180 минут ассоциировалось с увеличением частоты госпитальной летальности в сравнении с пациентами, у которых общее время ишемии миокарда составляло от 180 до 360 минут и более 360 минут. В тоже время общее время ишемии миокарда более 360 минут ассоциировалось с увеличением частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) при сравнении с пациентами у которых общее время ишемии миокарда было менее 180 минут или составляло от 180 до 360 минут. При этом вклад времени догоспитальной задержки в общее время ишемии миокарда превышал вклад времени «дверь - баллон». Время догоспитальной задержки имело сильную корреляцию с общим временем ишемии миокарда, в то время как между временем «дверь-баллон» и общим временем ишемии миокарда определялась слабая корреляционная связь. Также было определено, что при длительности догоспитальной задержки менее 120 минут от начала болевого синдрома, сокращение времени «дверь-баллон» менее 60 минут ассоциировалось с лучшими госпитальными результатами лечения. Это выражалось в снижении показателя летальности, частоты развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE), феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), а также лучшем функциональном состоянии левого желудочка при выписке. В тоже время при длительности догоспитальной задержки более 120 минут, уменьшение времени «дверь-баллон» менее 60 минут не влияло на результаты лечения.

В проведенном исследовании были получены новые данные о влиянии гипергликемии при поступлении на прогноз лечения пациентов с острым ИМпST. Было показано, что развитие гипергликемии при поступлении в стационар ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности и развитием основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE). В тоже время наличие СД не влияло на показатели летальности, частоту ангиографического успеха и развитие событий MACE.

Исследование продемонстрировало, что развитие выраженной острой сердечной недостаточности (III-IV по Killip) является неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциирующимся с увеличением летальности и развитием основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) на госпитальном этапе. При этом факторами, ассоциирующимися с выраженной острой сердечной недостаточностью (III-IV по Killip) являлись: уровень гликемии при поступлении, желудочковые нарушения ритма, полная атриовентрикулярная блокада, увеличение времени «дверь-баллон», комплексное поражение коронарного русла по шкале SYNTAX.

В ходе исследования было показано, что неуспешное ЧКВ является важным предиктором неблагоприятного прогноза как на госпитальном этапе, так и при отдаленном наблюдении. При неуспешном ЧКВ определяется более частое развитие осложнений инфаркта миокарда, таких как формирование острой постинфарктной аневризмы и разрыва миокарда. Были определены причины и предикторы неуспешного ЧКВ. Выявлено, что ведущей причиной неуспешного ЧКВ является развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). При этом единственным фактором, ассоциирующимся с увеличением частоты ангиографического успеха ЧКВ являлось проведение прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии. В дальнейшем эти данные легли в основу разработки подходов к снижению частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпST.

По результатам 5-летнего проспективного наблюдения были определены факторы, ассоциирующие с неблагоприятным прогнозом лечения пациентов с острым ИМпST. Выявлено, что наряду с возрастом >65 лет и успешностью реперфузии, важное значение при отдаленном наблюдении имеет фракция выброса левого желудочка. Было выявлено, что большинство пациентов были выписаны с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. При этом в 76,3% случаев за 5-летний период наблюдения

определялось ее восстановление до нормальных значений. Вероятно, большой вклад в эти процессы вносит полнота реваскуляризации миокарда. Так по результатам наблюдения за 10 лет именно неполная реваскуляризация миокарда являлась независимым предиктором летального исхода. При этом возраст >65 лет и неуспешное ЧКВ сохранялись в качестве независимых предикторов летальности, как и при проспективном наблюдении за 5 лет.

Отдельный фрагмент работы был посвящен анализу эффективности и безопасности фармакоинвазивной стратегии в городе, при возможности круглосуточного проведения ЧКВ. Было определено, что результаты фармакоинвазивной и первичной инвазивной стратегии в этих условиях были сопоставимы.

В результате проведенного исследования была разработана балльная шкала для оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Шкала основана на шести показателях, включая возраст пациента, время с момента начала болевого синдрома до реваскуляризации, содержание нейтрофилов в крови, уровень гликемии, степень коронарного тромбоза по шкале TTG, а также техническую возможность проведения прямого стентирования инфаркт-связанной артерии. Использование шкалы позволяет выявлять пациентов с повышенным риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). При этом была показана хорошая диагностическая точность шкалы при использовании в качестве метода диагностики феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») как стандартной ангиографии, так и высокочувствительной методики - контрастной эхокардиографии. Одним из важных факторов, вошедших в разработанную шкалу, является возможность проведения прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии. В ходе проведенных исследований было показано, что что прямое стентирование (без предварительной дилатации или тромбоспирации) инфаркт-связанной коронарной артерии при исходной ее полной тромботической окклюзии (TTG 5), ассоциируется со снижением частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). При отдельном попарном сравнении методик прямого стентирования и предварительной мануальной тромбоспирации у пациентов с полной тромботической окклюзией (TTG 5) различий в ангиографических и клинических результатах лечения не определялось. В исследовании с использованием

оптической когерентной томографии было определено, что при проведении прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии в сравнении со стентированием после баллонной предилатации или мануальной тромбоаспирации, через 5 лет после ЧКВ состояние имплантированных стентов значимо не различалось. При этом у большинства пациентов определялось неоптимальное состояние имплантированных стентов, из-за развития неоатеросклероза, наличия малаппозиции и непокрытых неоинтимой страт.

В ходе исследования было изучено, что превентивное использование ИГ Пб/Ша у пациентов с острым ИМпСТ и высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») ассоциировалось со снижением частоты развития этого осложнения. При превентивном использовании ИГ Пб/Ша у пациентов высокого риска, частота развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») не превышала показатели пациентов низкого риска.

Таким образом проведенное исследование позволило решить все поставленные задачи по комплексному изучению модифицируемых предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с острым ИМпСТ, разработке и обоснованию подходов к увеличению эффективности лечения.

В дальнейшем изучении нуждаются возможные пути оптимизации лечения пациентов с острым ИМпСТ, связанные с сокращением общего времени ишемии миокарда, связанной с поздним обращением больных, коррекцией гипергликемии, использованием методов механической поддержки кровообращения при выраженной острой сердечной недостаточности. Кроме того, необходимы дополнительные исследования и новые подходы для снижения зоны некроза и развития последующих неблагоприятных событий у пациентов с передней локализацией инфаркта миокарда. Остаются открытыми вопросы возможности восстановления показателя фракции выброса левого желудочка при отдаленном наблюдении.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная шкала (система бальной оценки) риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ базируется на 3 немодифицируемых и 4 модифицируемых предикторах и обладает отличной прогностической способностью (площадь под кривой (AUC) 0,902, $p < 0,001$). К немодифицируемым предикторам госпитальной летальности относятся: возраст ≥ 65 лет (4 балла), передняя локализация инфаркта миокарда (2 балла), количество баллов по шкале SYNTAX ≥ 16 (3 балла). К модифицируемым предикторам госпитальной летальности относятся: общее время ишемии миокарда > 180 минут (3 балла), гипергликемия (2 балла), острая сердечная недостаточность III-IV по Killip (5 баллов), неуспешное ЧКВ (4 балла). При количестве баллов ≥ 10 определяется высокая вероятность летального исхода.

2. В ходе комплексного анализа модифицируемых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпСТ было установлено:

- превышение общего времени ишемии миокарда более 180 минут ассоциируется с увеличением частоты госпитальной летальности и развитием основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) на госпитальном этапе. Время догоспитальной задержки имеет сильную корреляционную связь с общим временем ишемии миокарда ($r=0,759$; $p < 0,001$). При длительности догоспитальной задержки более 120 минут, сокращение времени «дверь-баллон» менее 60 минут не влияет на результаты лечения;

- состояние гипергликемии у пациентов с острым ИМпСТ ассоциируется с увеличением летальности и развитием основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) вне зависимости от статуса СД;

- развитие выраженной острой сердечной недостаточности (III-IV по Killip) ассоциируется с состоянием гипергликемии (ОШ=1,09; 95% ДИ 1,04-1,14, $p < 0,001$), развитием фибрилляции желудочков (ОШ=4,27; 95% ДИ 2,64-6,91, $p < 0,001$), полной АВ-блокады (ОШ=8,63; 95% ДИ 4,37-17,04, $p < 0,001$), увеличением времени «дверь-баллон» (ОШ=1,001; 95% ДИ 1,001-1,002, $p < 0,001$), большей тяжестью поражения коронарного русла по шкале Syntax (ОШ=1,05; 95% ДИ 1,02-1,07, $p < 0,001$);

- недостижением ангиографического успеха в ходе проведения ЧКВ ассоциируется с увеличением возраста пациентов (ОШ=1,03; 95% ДИ 1,02-1,05, $p < 0,001$), развитием

выраженной острой сердечной недостаточности (III-IV по Killip) (ОШ=4,21; 95% ДИ 2,46-7,20, $p<0,001$), увеличением общего времени ишемии миокарда (ОШ=1,001; 95% ДИ 1,00-1,001, $p=0,016$), инфаркт-связанным поражением ствола ЛКА (ОШ=4,04; 95% ДИ 1,06-15,45, $p=0,041$), степенью коронарного тромбоза ТТГ 4-5 (ОШ=2,78; 95% ДИ 1,54-5,02, $p=0,001$). При этом единственным фактором, ассоциирующимся с увеличением частоты ангиографического успеха ЧКВ является проведение прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии (ОШ=0,47; ДИ 0,29-0,75, $p=0,001$).

3. По результатам 5-летнего проспективного наблюдения после перенесенного острого ИМпСТ предикторами летального исхода являются: возраст (ОР=1,06; 95% ДИ 1,03-1,10, $p=0,001$), неуспешное ЧКВ (ОР=2,78; 95% ДИ 1,16-6,71, $p=0,023$), сниженная фракция выброса ЛЖ (ОР=0,93; 95% ДИ 0,87-0,99, $p=0,021$). Через 10 лет наблюдения предикторами летального исхода являются: возраст (ОР=1,05; 95% ДИ 1,02-1,09, $p=0,002$), неполная реваскуляризация миокарда (ОР=3,76; 95% ДИ 2,01-7,03, $p<0,001$), неуспешное ЧКВ (ОР=7,25; 95% ДИ 1,67-31,4, $p=0,008$).

4. Применение фармакоинвазивной стратегии в городе с возможностью круглосуточного выполнения первичных ЧКВ в сроки, приближенные к рекомендованным, характеризуется сопоставимыми госпитальными результатами лечения в сравнении с первичной инвазивной стратегией.

5. Разработанная шкала (бальная система) оценки риска развития феномена невозстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ обладает хорошей прогностической способностью (площадь под кривой (AUC) 0,841 (95% ДИ, $p<0,001$) и базируется на 6 показателях: возраст, время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, содержание нейтрофилов в крови, уровень гликемии, степень коронарного тромбоза по ТТГ, техническая возможность проведения прямого стентирования инфаркт - связанной артерии.

6. Проведение прямого стентирования (без предварительной баллонной дилатации и/или тромбоаспирации) инфаркт-связанной коронарной артерии при исходной ее полной тромботической окклюзии (ТТГ 5), характеризуется двукратным снижением частоты развития феномена невозстановленного коронарного кровотока («no-reflow») ($p=0,026$).

7. Превентивное использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с острым ИМпСТ и высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») ассоциируется со снижением частоты развития этого осложнения (9,1% против 46,7%, $p=0,034$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ рекомендуется определять вероятность развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») с использованием калькулятора персонифицированного риска. Для этого при поступлении пациента в приемное отделение, необходимо забрать кровь для анализа содержания глюкозы и нейтрофилов. Анализ должен быть готов к моменту проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную коронарную артерию. Оценка риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») выполняется после проведения коронарного проводника и определения возможности проведения прямого стентирования инфаркт-связанной артерии.

2. При проведении ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ рекомендуется использовать методику прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии во всех случаях, когда это возможно. Это позволяет снизить частоту развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»).

3. В случае определения у пациента высокого риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при отсутствии противопоказаний рекомендуется превентивное введение препаратов группы ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов до имплантации стента, либо проведения предилатации.

4. После проведения ЧКВ рекомендуется выполнять расчет риска госпитальной летальности с использованием разработанной в настоящем исследовании шкалы. Пациенты с высоким риском госпитальной летальности должны быть идентифицированы, чтобы обеспечить им дополнительное внимание в процессе лечения в стационаре.

5. При наличии в городе круглосуточно функционирующего центра ЧКВ необходимо отдавать приоритет первичной инвазивной стратегии и использовать логистические пути для максимального сокращения общего времени ишемии миокарда.

6. Учитывая влияние на отдаленный прогноз, при выписке из стационара всем пациентам, у которых не была выполнена полная реваскуляризация миокарда, необходимо запланировать сроки выполнения этапных ЧКВ, либо АКШ, в соответствии с современными рекомендациями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ- блокада	– атриовентрикулярная блокада
АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
ВСУЗИ	– внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИГ IIb/IIIa	– ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМпST	– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	– индекс массы тела
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронароангиография
КФК	– креатинфосфокиназы
КШ	– коронарное шунтирование
ЛКА	– левая коронарная артерия
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
НЭМ	– наружная эластическая мембрана
ОВ ЛКА	– огибающая ветвь левой коронарной артерии
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПБЛНПГ	– полная блокада левой ножки пучка Гиса
ПКА	– правая коронарная артерия
ПМЖВ	– передняя межжелудочковая ветвь
СД	– сахарный диабет
СМП	– скорая медицинская помощь
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭХОКГ	– эхокардиография
ACTION	– Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Networ
ALPHA	– Age, Life support, Pressure, Heart rate, Access site
AMIS	– Acute Myocardial Infarction in Switzerland
APEX-AMI	– Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction
CADILLAC	– Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
GRACE	– Global Registry of Acute Coronary Events
KAMIR	– Korea Acute Myocardial Infarction Registry
MACE	– Major Adverse Cardiovascular Events, основные неблагоприятные кардиальные события
NCDR	– National Cardiovascular Data Registry
PAMI	– Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
TIMI	– Thrombolysis in Myocardial Infarction
VEGF	– васкулоэндотелиальные факторы роста эндотелия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабунашвили, А. М. Оптическая когерентная томография коронарных артерий : Атлас для клинического применения / Бабунашвили А. М., Созыкин А. В. – Москва : АСВ, 2019 – 148 с.

2. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. результаты регистрового исследования РЕКОРД-3 / Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Кочергина А. М., Леонова В. О., Эрлих А. Д. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т.1, №3. – С.6-13. – ISSN 2542-0941.

3. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области / Кузнецов В.А., Ярославская В.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А., [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.6, №110. – С.42-46. – DOI:10.15829/1560-4071-2014-6-42-46.

4. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Павлюкова Е. Н., Усов В. Ю., Марков В. А., Рябов В. В. // Кардиология. –2021. – №61 (5). – С.23–31. – DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.

5. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда / Чазов Е. И., Матвеева Л. С., Мазаева А. В., [и др.] // Терапевтический архив. – 1976. – Т 4. – С.8-19.

6. Гарганеева А. А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске. / Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Александренко В. А. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.11, №151. – С.27-30. – DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-27-30.

7. Кардиогенный шок – современное состояние проблемы / Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, №10. – С.126–136. – DOI:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136.

8. Кардиологический шоковый центр – следующая ступень в лечении кардиогенного шока. / Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда

М. Я. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, №11. – С.173–181. – DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-173-181.

9.Крыжановский, В. А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. – Киев : Феникс, 2001. – 250 с.

10.Мануальная тромбэкстракция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Миронов В. М., Шахнович Р. М., Самко А. Н. // Атеротромбоз. – 2016. – №1. – С.39-49.

11.Марков, В. А. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения / Марков В.А., Вышлов Е.В., Карпов Р.С. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т.20, №1. – С. 53-58. – DOI:10.15829/1560-4071-2015-01-53-58.

12.Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : Клинические рекомендации 2020 / Аверков О. В., Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю., Новикова Н. А., Шахнович Р. М., Яковлев А. Н., [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25 (11). – С.251-310. – DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103.

13.Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. / Алесян Б. Г., Бойцов С. А., Маношкина Е. М., Ганюков В. И. // Кардиология. – 2021. – Т.61, №12. – С.4-15. – DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1879.

14.Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. Анализ результатов 2018 года / Алесян Б. Г., Ганюков В. И., Маношкина Е. М., Протопопов А. В., Скрыпник Д. В., Кислухин Т. В. // Эндоваскулярная хирургия. – 2019. – Т.6, №2. – С.89-97. – DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97.

15.Результаты рандомизированного исследования: многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании стентов с лекарственным покрытием второго поколения генерации / Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Протопопов А. В., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. // Кардиология. – 2017. – Т.57, №3. – С.25-30.

16.Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах / Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Сапожников С. С., Зырянов И. П. //

Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. –Т.41, №2. – С.56-65. – DOI: 10.18699/SSMJ20210208.

17.Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST : систематический обзор и метаанализ / Азаров А. В., Глезер М. Г., Журавлев А. С., Бабунашвили А. М., Семитко С. П., Рафаели И. Р., Ковальчук И. А., Камолов И. Х., Масаева Д. З., Иоселиани Д. Г. // Альманах клинической медицины. – 2022. – №50 (2). – С.77-93. – DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-018.

18.Сагайдак, О. В. Особенности лечения кардиогенного шока у пациентов с острым коронарным синдромом по данным Федерального регистра / Сагайдак О. В., Ощепкова Е. В., Чазова И. Е. // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, №9. – С.47–52. – DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000317.

19.Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2020621653. Российская Федерация. Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST / Бессонов И. С., Сапожников С. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Дьякова А. О., Мусихина Н. А., Такканд А.Г., Потолинская Ю.В.; Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ). – №2020621535; заявлено 02.09.2020; опубликовано 11.09.2020. – 925 Кб.

20.Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2020621655. Российская Федерация. Проспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств. / Кузнецов В. А., Бессонов И. С., Пушкарев Г. С., Мусихина Н. А., Гульятеева Е. П., Криночкин Д. В., Петелина Т. И., Сапожников С. С., Дьякова А. О.; Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ). – № 2020621536; заявлено 02.09.2020; опубл 11.09.2020. – 925 Кб.

21.Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. / Вышлов Е. В., Алексеева Я. В., Усов В. Ю., Мочула О. В., Рябов В. В. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.37, №1. – С.36–46. – DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46.

22.Современные подходы к оценке риска у пациентов с острым коронарным синдромом / Полтаранина В. А., Кашталап, В. В., Воробьев, А. С., Сулейманов, Р. Р.,

Коваленко, Л. В., Сатинов, А. В., Урванцева, И. А. // Атеросклероз. – 2019. – Т.15, №3. – С.78-84. – DOI: 10.15372/ATER20190307.

23. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. / Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А., Бойцов С. А. // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 4-12. – DOI: 10.17116/profmed20182144.

24. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / Зыков М. В., Барбараш О. Л., Зыкова Д. С., Каретникова В. Н., Тавлуева Е. В., Кашталап В. В. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.17, №1. – С. 11-16.

25. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда / Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е., Шарабрин Е.Г., Кузьмичев К.В. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т.24, №1. – С.18-27. – DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.

26. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов // Москва : МЕДпресс-информ, 2018. – 344 с.

27. Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Сапожников С. С., Горбатенко Е. А., Шадрин А. А. // Кардиология. – 2021. – Т.61, №9. – С.11–19. – DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1720.

28. Эрлих, А. Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома / Эрлих А. Д. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №2. – С.19-25. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3416.

29. Ягудин, Т. А. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда / Ягудин Т.А., Шабанова А.Т., Лиу Х.Ю. // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т.8, №3. – С.216-224. – DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224.

30. “No-Reflow” Phenomenon: A Contemporary Review. / Annibali G., Scrocca I., Aranzulla T.C., Meliga E., Maiellaro F., Musumeci G. // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol.11, №8. – P.22-33. – DOI:10.3390/jcm11082233.

31. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial : Primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction / Thrane P.G., Kristensen S.D., Olesen K.K.W., Mortensen L.S., Bøtker H.E., Thuesen L., Hansen H.S., Abildgaard U., Engstrøm T., Andersen H.R., Maeng M. // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol.7, №41. – P.847–854. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz595.

32. 9-year clinical follow-up of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with Genous or TAXUS Liberte stents / Giurgea G. A., Heuberger A., Babayev J., [et al.] // *PloS one.* – 2018. – Vol.13, №8. – P.1-20. – DOI:10.1371/journal.pone.0201416.

33. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction : The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) : Angioplasty Substudy Investigators // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol.337, №4. – P.1621–1628. – DOI: 10.1056/NEJM199706053362301.

34. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction : Results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial / Antoniucci D., Santoro G.M., Bolognese L., [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – №31. – P.1234–1239. – DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00097-7.

35. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction / Andersen H.R., Nielsen T.T., Rasmussen K., [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – №349. – P.733–42. – DOI: 10.1056/NEJMoa025142.

36. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group / Grines C.L., Browne K.F., Marco J., [et al.] // *N Engl J Med.* – 1993. – №328. – P.673–679. – DOI: 10.1056/NEJM199303113281001.

37. A model for predicting mortality in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: results from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial / Stebbins A., Mehta R.H.,

Armstrong P.W., Lee K.L., Hamm C., Werf F.V.de, James S., Toftegaard-Nielsen T., Seabra-Gomes R., White H.D., Granger C.B.; Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX AMI Investigators) // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2010. – №3. – P.414-122. – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.925180.

38.A multicenter, prospective, randomized controlled trial to assess the safety and effectiveness of cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction : The COOL AMI EU Pivotal Trial / Noc M., Laanmets P., Neskovic A.N., [et al.] // *EuroIntervention.* – 2021. – №17. – P.466–73. – DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00348.

39.A Narrative Review of the Classical and Modern Diagnostic Methods of the No-Reflow Phenomenon / Pantea-Roşan L.R., Bungau S.G., Radu A.F., Pantea V.A., Moisi M.I., Vesa C.M., Behl T., Nechifor A.C., Babes E.E., Stoicescu M., [et al.] // *Diagnostics.* – 2022. – №12. – P.932. – DOI: 10.3390/diagnostics12040932.

40.A new score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy-*Percutaneous Coronary Intervention*) risk score / Palmerini T., Genereux P., Caixeta A., Cristea E., Lansky A., Mehran R., [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2012. – Vol.5, №11. – P.1108-1116. – DOI: 10.1016/j.jcin.2012.07.011.

41.A novel risk model including vascular access site for predicting 30-day mortality after primary PCI : The ALPHA score. / Hizoh I., Gulyas Z., Domokos D., [et al.] // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2017. – №18. – P.33-39. – DOI: 10.1016/j.carrev.2016.10.002.

42.A randomized clinical trial to reduce patient prehospital delay to treatment in acute coronary syndrome / Dracup K., McKinley S., Riegel B., Moser D.K., Meischke H, Doering L.V., [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2009. – № 2. – P. 524—532. – DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.852608.

43.A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction / Loubeyre C., Morice M.C., Lefevre T., Pie'chaud J.F., Louvard Y., Dumas P. // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol.39, №1. – P.15-21. – DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01701-6.

44.A randomized study of distal filter protection versus conventional treatment during percutaneous coronary intervention in patients with attenuated plaque identified by intravascular ultrasound / Hibi K., Kozuma K., Sonoda S., Endo T., Tanaka H., Kyono H., [et

al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2018. – №11. – P. 1545–1555. – DOI: 10.1016/j.jcin.2018.03.021.

45. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI) / Carrick D., Oldroyd K.G., McEntegart M., Haig C., Petrie M.C., Eteiba H., Hood S., Owens C., Watkins S., Layland J., Lindsay M., Peat E., Rae A., Behan M., Sood A., Hillis W.S., Mordi I., Mahrous A., Ahmed N., Wilson R., Lasalle L., Génèreux P., Ford I., Berry C. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol.63, №20. – P.2088–2098. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.530.

46. A risk score to predict in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome at early medical contact: results from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome (CCC-ACS) Project / Ran P., Yang J.Q., Li J., Li G., Wang Y., Qiu J., Zhong Q., Wang Y., Wei X.-B., Huang J.-L., Siu C.-W., Zhou Y.-L., Zhao D., Yu D.-Q., Chen J.-Y. // Ann Transl Med. – 2021. – Vol.9, №2. – P.167. – DOI: 10.21037/atm-21-31.

47. Accuracy of Dedicated Risk Scores in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in Daily Clinical Practice / Abelin A. P., David R. B., Gottschall C. A., Quadros A. S. // Can J Cardiol. – 2014. – №30. – P.125-131. – DOI: 10.1016/j.cjca.2013.07.673.

48. ACTION (acute coronary treatment and intervention outcomes network) registry-GWTG (get with the guidelines) risk score predicts longterm mortality in acute myocardial infarction / Yu T., Tian C., Song J., He D., Sun Zhijun, Sun Zhaoqing. // Oncotarget. – 2017. – Vol.8, №60. – P.102559-102572. – DOI: 10.18632/oncotarget.21741.

49. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention / O'Neill W.W., Martin J.L., Dixon S.R., [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – №50. – P.397–405. – DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.099.

50. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase / Rentrop K.P., Blanke H., Karsch K.R., Wiegand V., Köstering H., Oster H., Leitz K. // Clin Cardiol. – 1979. – №2. – P.354–63. – DOI: 10.1002/clc.4960020507.

51. All-cause mortality following an acute coronary syndrome: 12-year follow-up of the comprehensive 2002 New Zealand acute coronary syndrome Audit / Ellis C.J., Gamble G.D., Williams M.J.A., [et al.] // Heart Lung Circ. – 2019. – №28. – P.245-256. – DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.015.

52. An Asian validation of the TIMI risk score for ST-segment elevation myocardial infarction / Selvarajah S., Fong A.Y.Y., Selvaraj G., [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – №7. – DOI: 10.1371/journal.pone.0040249.

53. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction : The GUSTO investigators / *N Engl J Med*. – 1993. – №329. – P.673–682. – DOI: 10.1056/NEJM199309023291001.

54. Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella® device / O'Neill W.W., Grines C., Schreiber T., [et al.] // *American Heart Journal*. – 2018. – №202. – P.33-38. – DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.024.

55. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group / Van 't Hof A. W., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J. C., de Boer M. J., Zijlstra F. // *Circulation*. – 1998. – Vol.97, №23. – P.2302-2306. – DOI: 10.1161/01.cir.97.23.2302.

56. AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with thrombolysis in myocardial infarction thrombus grade 5: an observational study / Huang Y. X., Cao Y., Chen Y., Qiu Y. G., Zheng J. Y., Liu, Y. M., Li T. C., [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol.12, №1. – P.1-7. – DOI: 10.1038/s41598-022-09507-z.

57. Annual trends in total ischemic time and one-year fatalities : The paradox of STEMI network performance assessment / Kawecki D., Morawiec B., Gašior M., Wilczek K., Nowalany-Kozielska E., Gierlotka M., [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol.8, №1. – P.78. – DOI: 10.3390/jcm8010078.

58. Applicability of the Zwolle score for selection of very high-risk ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary angioplasty / Cordero A., Cid-Alvarez B., Monteiro P., García-Acuña J. M., Gonçalves F., Escibano D., González-Juanatey J. R. // *Angiology*. – 2022. – DOI: 10.1177/00033197221139915.

59. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3 / Morrow D.A., Antman E.M., Parsons L., [et al.] // *JAMA*. – 2001. – №286. – P.1356-1359. – DOI: 10.1001/jama.286.11.1356.

60. Assessing microvascular dysfunction in angina with unobstructed coronary arteries : JACC review topic of the week / Jansen T.P.J., Konst R.E., Elias-Smale S.E., van den Oord

S.C., Ong P., de Vos A.M.J., [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol.78, №14. – P.1471-1479. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.028.

61. Baseline and residual SYNTAX score in predicting outcomes after acute infarct angioplasty / Singbal Y., Fryer M., Garrahy P., Lim R. // *EuroIntervention.* – 2017. – Vol.12, №16. – P.1995–2000. – DOI: 10.4244/EIJ-D-15-00269.

62. Benefit from reperfusion with primary percutaneous coronary intervention beyond 12 hours of symptom duration in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction / Nepper-Christensen L., Lonborg J., Hofsten D.E., [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2018. – №11. – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006842.

63. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI) : 1-year results of a randomised controlled trial / Mehran R., Lansky A. J., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J. Z., Brodie B.R., Dudek D., Kornowski R., Hartmann F., Gersh B. J., Pocock S.J., Wong S. C., Nikolsky E., Gambone L., Vandertie L., Parise H., Dangas G. D., Stone G.W; HORIZONS-AMI Trial Investigators // *The Lancet.* – 2009. – Vol.374, №9696. – P.1149-1159. – DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61484-7.

64. Capillary pericytes mediate coronary noreflow after myocardial ischaemia / O'Farrell F.M., Mastitskaya S., Hammond-Haley M., [et al.] // *Elife.* – 2017. – №6. – DOI: 10.7554/eLife.29280.

65. Capodanno, D. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. / Capodanno D., Milluzzo R. P., Angiolillo D. J. // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* – 2019. – №13. – P.17-53. – DOI: 10.1177/1753944719893274.

66. Cardiac and noncardiac causes of long-term mortality in ST-segment-elevation acute myocardial infarction patients who underwent primary percutaneous coronary intervention / Yamashita Y., Shiomi H., Morimoto T., Yaku H., Furukawa Y., Nakagawa Y., Ando K., Kadota K., Abe M., Nagao K., Shizuta S., Ono K., Kimura T.; CREDO-Kyoto AMI Registry Investigators // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2017. – Vol.10, №1. – DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002790.

67. Cardiovascular events associated with nicorandil administration prior to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevated myocardial

infarction: a systematic review and meta-analysis / Li J., Xu X., Zhou X., Dai J., Ma L., Chen C., [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2019. – Vol.18, №6. – P.537-547. – DOI:10.1080/14740338.2019.1617848.

68.Catheter-based transcatheter myocardial hypothermia attenuates arrhythmia and myocardial necrosis in pigs with acute myocardial infarction / Otake H., Shite J., Paredes O.L., [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol.49, №2. – P.250–260. – DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.080.

69.Chandrasekhar J. Symptom-to-balloon time is a strong predictor of adverse events following primary percutaneous coronary intervention: Results from the Australian Capital Territory PCI Registry / Chandrasekhar J, Marley P, Allada C. // *Heart Lung Circ.* – 2017. – №26. – P.41—48. – DOI: 10.1016/j.hlc.2016.05.114.

70.Clinical and procedural predictors of suboptimal myocardial reperfusion in primary percutaneous coronary intervention / Mahmoud A.H., Taha N.M., Baraka K., Ashraf M., Shehata S. // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2019. – №23. – DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100357.

71.Cohnheim, J. Lectures on general pathology : A handbook for practitioners and students / Julius Cohnheim; translated from the German by A.B. McKee. – London: New Sydenham Society, 1889. – 312 p.

72.Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy / Gibson C. M., de Lemos J. A., Murphy S. A., Marble S. J., McCabe C. H., Cannon C. P., [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol.103, №21. – P.2550–2554. – DOI:10.1161/01.cir.103.21.2550.

73.Comparing direct stenting with conventional stenting in patients with acute coronary syndromes a meta-analysis of 12 clinical trials / Li C., Zhang B., Li M., Liu J., Wang L., Liu Y., [et al.] // *Angiology.* – 2016. – Vol.67, №4. – P.317-325. – DOI: 10.1177/0003319715585662.

74.Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction / Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A., [et al.]; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators // *N Engl J Med.* – 2002. – №346. – P.957–966. – DOI: 10.1056/NEJMoa013404.

75.Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in elderly patients presenting with acute coronary syndrome and referred for percutaneous coronary intervention /

Vassalli G., d'Angeli I., Scherff F., Sürder D., Mantovani A., Pasotti E., Klersy C., Auricchio A., Moccetti T., Pedrazzini G.B. // *Swiss Med Wkly.* – 2015. – №145. – DOI: 10.4414/smw.2015.14049.

76.Comparison of direct stenting with conventional stent implantation in acute myocardial infarction / Mockel M., Vollert J., Lansky A.J., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J. Z., [et al.]; Horizons-AMI Trial Investigators // *Am J Cardiol.* – 2011. – №108. – P.1697–703. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.040.

77.Comparison of Immediate with Delayed Stenting Using the Minimalist Immediate Mechanical Intervention Approach in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The MIMI Study. / Belle L., Motreff P., Mangin L., Rangé G., Marcaggi X., Marie A., Ferrier N., Dubreuil O., Zemour G., Souteyrand G., Caussin C., Amabile N., Isaaz K., Dauphin R., Koning R., Robin C., Faurie B., Bonello L., Champin S., Delhaye C., Cuilleret F., Mewton N., Genty C., Viallon M., Bosson J.L., Croisille P.; MIMI Investigators // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2016. – Vol.9, №3. – P.3-388. – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003388.

78.Comparison of outcomes of direct stenting versus stenting after balloon predilation in patients with acute myocardial infarction (DIRAMI) / Gasior M., Gierlotka M., Lekston A., Wilczek K., Zebik T., Hawranek M., [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – №100. – P.798–805. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.04.026.

79.Comparison of outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention analyzed by age groups (<75, 75 to 85, and >85 years) : Results from the Bremen STEMI Registry / Fach A., Bunger S., Zabrocki R., Schmucker J., Conradi P., Garstka D., [et al.] // *American Journal of Cardiology.* – 2015. – Vol.116, №12. – P.1802–1809. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.022.

80.Comparison of Routine Versus Selective Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Usage in Primary Percutaneous Coronary Intervention : From the British Cardiovascular Interventional Society / Orzalkiewicz M., Hodson J., Kwok C. S., Ludman P. F., Giblett J. P., George S., [et al.] // *The American Journal of Cardiology.* – 2019. – Vol.124, №3. – P.373–80. – DOI:10.1016/j.amjcard.2019.05.010.

81.Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-Elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous

coronary intervention / Lev E.I., Kornowski R., Vaknin-Assa H., [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2008. – №102. – P.6-11. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.088.

82.Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risk scores in STEACS undergoing primary or rescue PCI / Méndez-Eirín E., Flores-Ríos X., García-López F., [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2012. – Vol.65, №3. – P.227-233. – DOI: 10.1016/j.recesp.2011.10.019.

83.Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial / Engstrom T., Kelbak H., Helqvist S., [et al.] // *Lancet.* – 2015. – №386. – P.665-671. – DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60648-1.

84.Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction / Mehta S.R., Wood D.A., Storey R.F., [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – №381. – P.1411-1421. – DOI: 10.1056/NEJMoa1907775.

85.Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis / Bainey K.R., Mehta S.R., Lai T., Welsh R.C. // *Am Heart J.* – 2014. – №167. – P.1-14. – DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.018.

86.Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction : TAMI Study Group / Ohman E.M., Califf R.M., Topol E.J., [et al.] // *Circulation.* – 1990. – №82. – P.781–91. – DOI: 10.1161/01.cir.82.3.781.

87.Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention : Results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry / Peterson E.D., Dai D., DeLong E.R., Brennan J.M., Singh M., Rao S.V., Shaw R.E., Roe M.T., Ho K.K.L., Klein L.W., Krone R.J., Weintraub W.S., Brindis R.G., Rumsfeld J.S., Spertus J.A.; NCDR Registry Participants // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – №55. – P.1923-1932. – DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.005.

88.Contrast Ultrasound, Sonothrombolysis and Sonoperfusion in Cardiovascular Disease / El kadi S., Porter T. R., Verouden N. J. W., van Rossum, A. C., Kamp O. // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – №15. – P.345–360. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.07.028.

89.Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function / Leaman D.M., Brower R.W., Meester G.T.,

Serruys P., van den Brand M. // *Circulation*. – 1981. – Vol.63, №2. – P.285-299. – DOI: 10.1161/01.cir.63.2.285.

90. Coronary microembolization : From bedside to bench and back to bedside / Heusch G., Kleinbongard P., Böse D., Levkau B., Haude M., Schulz R., Erbel R. // *Circulation*. – 2009. – №120. – P.1822–1836. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888784.

91. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size / Mangold A., Alias S., Scherz T., Hofbauer T., Jakowitsch J., Panzenbock A., Simon D., Laimer D., Bangert C., Kammerlander A., Mascherbauer J., Winter M.P., Distelmaier K., Adlbrecht C., Preissner K.T., Lang I.M. // *Circ Res*. – 2015. – Vol.116, №7. – P.1182-1192. – DOI: 10.1161/circresaha.116.304944.

92. Coronary no-reflow in the modern era: a review of advances in diagnostic techniques and contemporary management / Kumar J., O'Connor C. T., Kumar R., Arnous S.K., Kiernan T.J. // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2019. – Vol. 17, №8. – P.605-623. – DOI:10.1080/14779072.2019.1653187.

93. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia / Ido A., Hasebe N., Matsushashi H., Kikuchi K. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2001. – Vol.280. – P.1361–1367. – DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.3.H1361.

94. Could direct stenting reduce no-reflow in acute coronary syndromes? A randomized pilot study / Sabatier R, Hamon M, Zhao QM, Burzotta F., Lecluse E., Valette B., [et al.] // *Am Heart J*. – 2002. – Vol.143, №6. – P.1027-1032. – DOI: 10.1067/mhj.2002.122509.

95. CT-804 : Comparative validation of the ALPHA score : a novel risk model including vascular access site for predicting 30-day mortality in patients treated with primary PCI / Hizoh I., Banhegyi G., Domokos D., [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – №72. – P.33-39. – DOI:10.1016/J.JACC.2018.08.2039.

96. Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction / Entezarjou A., Mohammad M.A., Andell P., [et al.] // *Open heart*. – 2018. – Vol.5, №2. – DOI: 10.1136/openhrt-2018-000852.

97. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction / Kwon J., Jeon K., Kim H.M., Kim M.J., Lim S., Kim K., [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol.14, №10. – DOI: 10.1371/journal.pone.0224502.

98.Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial / Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, De Backer O, Bang LE, Kofoed KF, Lønborg J, Ahtarovski K, Vejlstrup N, Bøtker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Jensen LO, Clemmensen P, Grande P, Madsen JK, Torp-Pedersen C, Engstrøm T. // *Lancet*. – 2016. – Vol.387, №10034. – P.2199–2206. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30072-1.

99.Della, G. I. P. L. S. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction / Della G. I. P. L. S., Miocardico S. N. I. // *Lancet*. – 1986. – Vol.1, №8478. – P.397-402.

100.Demonstration of ‘no reflow’ phenomenon by digital coronary arteriography / Bates E. R., Krell M. J., Dean E. N., O'Neill W. W., [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1986. – №57. – P.177–188. – DOI: 10.1016/0002-9149(86)90976-8.

101.Design of a standardized system for transfer of patients with ST-elevation myocardial infarction for percutaneous coronary intervention / Henry T.D., Unger B.T., Sharkey S.W [et al.] // *Am Heart J*. – 2005. – №150. – №373–384. – DOI: 10.1016/j.ahj.2005.01.059.

102.Determinants of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention: a machine learning approach / Al'Aref S.J., Singh G., van Rosendaal A.R., Kolli K.K., Ma X., Maliakal G [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – №8. – P.111-160. – DOI: 10.1161/JAHA.118.011160.

103.Diagnostic Accuracy of Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Risk Score in ST-Elevation Myocardial Infarction for In- Hospital and 360-Day Mortality in Japanese Patients / Fujii T., Suzuki T., Torii S., [et al.] // *Circ J*. – 2014. – №78. – P.2950-2954. – DOI: 10.1253/circj.cj-14-0808.

104.Direct stenting for stable angina pectoris is associated with reduced periprocedural microcirculatory injury compared with stenting after pre-dilation / Cuisset T., Hamilos M., Melikian N., Wyffels E., Sarma J., Sarno G., Barbato E., Bartunek J., Wijns W., De Bruyne, B. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – №51. – P.1060–1065. – DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.059.

105. Direct stenting is an independent predictor of improved survival in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction / McCormick L. M., Brown A. J., Ring L. S., Gajendragadkar P. R., Dockrill S. J., Hansom S. P., [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2014. – Vol.3, №4. – P.340-346. – DOI: 10.1177/2048872614530864.

106. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction : A systematic review and meta-analysis / Azzalini L., Millan X., Ly H.Q., L'allier P.L., Jolicoeur E.M. // *Journal of Interventional cardiology*. – 2015. – Vol.28, №2. – P.119-131. – DOI: 10.1111/joic.12190.

107. Direct stenting versus stenting after predilatation in STEMI patients with high thrombus burden: a subanalysis from the randomized COMPARE CRUSH trial / Vogel R. F., Delewi R., Wilschut J. M., Lemmert M. E., Diletti R., Nuis R. J., Vlachojannis G. J., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – №43. – DOI:10.1093/eurheartj/ehac544.2068.

108. Direct versus conventional stent implantation in patients with acute coronary syndrome just before the era of drug-eluting stents / Suselbeck T., Turkoglu A., Lang S., Krause B., Kraleov S., Haghi D., [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2005. – Vol.105, №1. – P.85-89. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.01.007.

109. Drug-eluting versus bare-metal stents in older patients : A meta-analysis of randomized controlled trials / Kheiri B., Osman M., Abdalla A., Haykal T., Chahine A., Gwinn M., Bhatt D.L. // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2019. – Vol.20, №9. – P.744-751. – DOI: 10.1016/j.carrev.2018.11.005.

110. Durante, A. Novel insights into an “old” phe-nomenon: the no reflow / Durante A., Camici P.G. // *Int J Cardiol*. – 2015. – №187. – P.273-280. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.359.

111. Early and late angiographic findings of the ‘no-reflow’ phenomenon following direct angioplasty as the primary treatment for acute myocardial infarction / Feld H., Lichstein E., Schachter J., [et al.] // *Am Heart J*. – 1992. – №123. – P.782–794. – DOI: 10.1016/0002-8703(92)90520-6.

112. Effect of cardiogenic shock hospital volume on mortality in patients with cardiogenic shock / Shaefi S., O’Gara B., Kociol R.D., [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol.4, №1. – P.1462-1472. – DOI: 10.1161/JAHA.114.001462.

113. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. / Basir M.B., Schreiber T.L., Grines C.L., [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol.119, №6. – P.845-851. – DOI:10.1016/j.amjcard.2016.11.037.

114. Effect of intracoronary aqueous oxygen on left ventricular remodeling after anterior wall ST-elevation acute myocardial infarction / Warda H.M., Bax J.J., Bosch J.G., Atsma D.E., Jukema J.W., van der Wall E.E., van der Laarse A., Schalij M.J., Oemrawsingh P.V. // *Am J Cardiol*. – 2005. – Vol.96. – P.22-24. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.037.

115. Effect of Pressure-controlled intermittent Coronary Sinus Occlusion (PiCSO) on infarct size in anterior STEMI: PiCSO in ACS study / Egred M., Bagnall A., Spyridopoulos I., [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2020. – №28. – P. 1005-1026. – DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100526.

116. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI- 2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial / Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Moller U.K., Ramlall M., Aaroe J., Butler R., Bulluck H., Clayton T., Dana A., Dodd M., Engstrom T., Evans R., Lassen J.F., Christensen E.F., Garcia-Ruiz J.M., Gorog D.A., Hjort J., Houghton R.F., Ibanez B., Knight R., Lippert F.K., Lonborg J.T., Maeng M., Milasinovic D., More R., Nicholas J.M., Jensen L.O., Perkins A., Radovanovic N., Rakhit R.D., Ravkilde J., Ryding A.D., Schmidt M.R., Riddervold I.S., Sorensen H.T., Stankovic G., Varma M., Webb I., Terkelsen C.J., Greenwood J.P., Yellon D.M., Botker H.E.; CONDI-2/ERIC- PPCI Investigators. // *Lancet*. – 2019. – Vol.394, №10207. – P.1415-1424. – DOI: 10.1016/ s0140-6736(19)32039-2.

117. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction / Rentrop K.P., Feit F., Blanke H., [et al.] // *N Engl J Med*. – 1984. – №311. – P.1457–1463. – DOI: 10.1056/NEJM198412063112301.

118. Effects of pre-procedural statin therapy on myocardial no-reflow following percutaneous coronary intervention : A meta-analysis / Li X.D., Yang Y.J., Hao Y.C., [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2013. – Vol.126, №9. – P.1755-1760.

119. Emergency coronary artery revascularization: a possible therapy for acute myocardial infarction / Phillips S.J., Kongtahworn C., Zeff R.H., Benson M., Iannone L., Brown T., Gordon D.F. // *Circulation*. – 1979. – №60. – P.241–246. – DOI: 10.1161/01.cir.60.2.241.

120. Endogenous cell seeding : Remnant endothelium after stenting enhances vascular repair / Rogers C., Parikh S., Seifert P., Edelman E. R. // *Circulation*. – 1996. – №94. – P.2909–2914. – DOI: 10.1161/01.cir.94.11.2909.

121. EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention / De Mulder M., Gitt A., van Domburg R., [et al.] // *Eur Heart J*. – 2011. – №32. – P.1398-1408. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehr034.

122. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock : The Detroit cardiogenic shock initiative / Basir M.B., Schreiber T., Dixon S., [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2017. – Vol.91, №3. – P.454-461. – DOI:10.1002/ccd.27427.

123. Fibrin resistance to lysis in patients with pulmonary hypertension other than thromboembolic / Miniati M., Fiorillo C., Becatti M., Monti S., Bottai M., Marini C., Prisco D., [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2010. – Vol.181, №9. – P.992-996. – DOI: 10.1164/rccm.200907-1135OC.

124. Five-year outcomes following timely primary percutaneous intervention, late primary percutaneous intervention, or a pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: the FAST-MI programme / Danchin N., Popovic B., Puymirat E., Goldstein P., Belle L., Cayla G., Roubille F., Lemesle G., Ferrières J., Schiele F., Simon T.; the FAST-MI Investigators // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol.7, №41. – P.858–866. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz665.

125. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors may modulate the clinical benefit of radial access as compared to femoral access in primary percutaneous coronary intervention : A meta-regression and meta-analysis of randomized trials / Rigattieri S., Cristiano E., Giovannelli F., [et al.] // *Journal of Interventional Cardiology*. – 2021. – №9. – DOI: 10.1155/2021/9917407.

126. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – №10. – DOI: 10.1371/journal.pone.0123215.

127. Gruntzig, A.R. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty / Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. // *N Engl J Med*. – 1979. – №301. – P.61–68. – DOI: 10.1056/NEJM197907123010201.

128.Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Ibanez B., James S., Agewall S., [et al.]; ESC Scientific Document Group // *European heart journal*. – 2017. – Vol.39, №2. – P.119-177. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

129.Guidelines on myocardial revascularization : 2018 ESC/EACTS / Neumann F. J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol.40, №2. – P.87-165. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

130.Gupta S. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction / Gupta S., Gupta M.M. // *Indian Heart J.* – 2016. – Vol.68, №4. – P.539-551. – DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.006.

131.Hartzler, G.O. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction / Hartzler G.O., Rutherford B.D., McConahay D.R. // *Am J Cardiol.* – 1984. – №53. – P.117-121. – DOI: 10.1016/0002-9149(84)90763-x.

132.Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors / Jenča D., Melenovský V., Stehlik J., Staněk V., Kettner J., Kautzner J., [et al.] // *ESC heart failure.* – 2021. – Vol.8, №1. – P.222-237. – DOI: 10.1002/ehf2.13144.

133.Herrick J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries : Landmark article / J.B. Herrick // *JAMA.* – 1912. – Vol. 59. – P. 2015–2020.

134.Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction : (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] score) / Kim H. K., Jeong M. H., Ahn Y., Kim J. H., Chae S. C., Kim Y. J., Hur S. H., Seong I. W., Hong T. J., Choi D. H., Cho M. C., Kim C. J., Seung K. B., Chung W. S., Jang Y. S., Rha S. W., Bae J. H., Cho J. G., Park S. J.; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol.107, №7. – P.965–971. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.018.

135.Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E., [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol.117, №12. – P.1610-1619. –DOI:10.1161/circulationaha.107.188629.

136.Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome / Undas A., Wiek I., Stêpien E., Zmudka K., Tracz W. // *Diabetes Care*. – 2008. – №31. – P.1590–1595. – DOI: 10.2337/dc08-028.

137.Hypothermia for cardioprotection in patients with St-elevation myocardial infarction: do not give it the cold shoulder yet! / El Farissi M., Mast T.P., van de Kar M.R.D., [et al.] // *J Clin Med*. – 2022. – №11. – P.1082. – DOI: 10.3390/jcm11041082.

138.Impact of age on short and long-term mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction in the VIENNA STEMI network / Haller P.M., Jager B., Farhan S., Christ G., Schreiber W., Weidinger F., [et al.] // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2018. – Vol.130, №5-6. – P.172-181. – DOI: 10.1007/s00508-017-1250-7.

139.Impact of direct stenting on myocardial injury assessed by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in ST-elevation myocardial infarction / Saad M., Stiermaier T., Fuernau G., Poss J., de Waha-Thiele S., Desch S., Thiele H., Eitel I. // *Int J Cardiol*. – 2019. – №283. – P.88–92. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.141.

140.Impact of postprocedural TIMI flow on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction : Five year follow-up results in the Corea-AMI registry / Kim D.W., Her S.-H., Park M.-W., Cho J.S., Kim T.-S., Kang H., Sim D.S., Hong Y.J., Kim J.H., Ahn Y., [et al.] // *Int. Heart J*. – 2017. – Vol.58, №5. – P.674–685. – DOI: 10.1536/ihj.16-448.

141.Impact of residual SYNTAX score on clinical outcomes after incomplete revascularisation percutaneous coronary intervention: A large single-centre study / Song Y., Gao Z., Tang X.F., [et al.] // *Eurointervention*. – 2017. – Vol.13, №10. – P.1185–1193. – DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00132.

142.Impact on myocardial reperfusion using the M-Guard stent in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / Anthopoulos P., Alexanian I., Karabela G., [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2014. – Vol.176, №2. – P.546–547. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.025.

143.Implementation of a Cardiogenic Shock Team and Clinical Outcomes (INOVA-SHOCK Registry): Observational and Retrospective Study / Tehrani B., Truesdell A., Singh R., [et al.] // *JMIR Res Protoc*. – 2018. – Vol.7, №6. – DOI: 10.2196/resprot.9761.

144.Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the

SWEDHEART registry 1995–2014 / Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C., James S., Kellerth T., Lindahl B., Ravn-Fischer A., Rydberg E., Yndigeegn T., Jernberg T. // *Eur Heart J.* – 2017. – №8. – P.3056–3065. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515.

145. Incidence and clinical impact of thrombus after stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an optical coherence tomography study / Kato T., Yokota T., Kitayama K., Miura N., Nozaka M., Tsushima M., Tomita H. // *Hirosaki Medical Journal.* – 2020. – Vol.70, №2-4. – P.139-147.

146. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation / Park J.Y., Takahara N., Gabriele A., Chou E., Naruse K., Suzuma K., Yamauchi T., Ha S.W., Meier M., Rhodes C.J., King G.L. // *Diabetes.* – 2000. – №49. – P.1239-1248. – DOI: 10.2337/diabetes.49.7.1239.

147. INFUSE-AMI Investigators. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial / Stone G.W., Maehara A., Witzenbichler B., Godlewski J., Parise H., Dambrink J.H., [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol.307, №17. – P.1817-1826. – DOI: 10.1001/jama.2012.421.

148. In-hospital mortality risk stratification of Asian ACS patients with artificial intelligence algorithm / Kasim S., Malek S., Song C., Wan Ahmad W. A., Fong A., Ibrahim K. S., Ibrahim N. // *Plos one.* – 2022. – Vol.17, №12. – P.1-28. – DOI:10.1371/journal.pone.0278944.

149. Innerfield I. Fibrinolytic and anticoagulant effects of intravenous crystalline trypsin / Innerfield I., Schwarz A., Angrist A. // *Bulletin of the New York Academy of Medicine.* – 1952. – Vol.28. – P. 537–538.

150. Interaction of ischaemic postconditioning and thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction / Nepper-Christensen L., Hofsten D.E., Helqvist S., Lassen J.F., Tilsted H.H., Holmvang L., Pedersen F., Joshi F., Sorensen R., Bang L., Botker H.E., Terkelsen C.J., Maeng M., Jensen L.O., Aaroe J., Kelbaek H., Kober L., Engstrom T., Lonborg J. // *Heart.* – 2019. – Vol.106, №1. – P.1-9. – DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314952.

151. Is it possible to simplify risk stratification scores for patients with STsegment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty? / Timóteo A.T., Papoila A.L., Lopes J.P., [et al.] // *Rev Port Cardiol.* 2013. – №32. – P.967-973. – DOI: 10.1016/j.repc.2013.06.006.

152.Judkins, M. P. Selective coronary arteriography : A percutaneous transfemoral technic / M. P. Judkins // *Radiology*. – 1967. – Vol 89. – P. 815-824. – DOI: 10.1148/89.5.815.

153.Julian, D.G. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischaemia and infarction / D.G. Julian // *Lancet*. – 1961. – Vol.2, №7207. – P.840–844. – DOI: 10.1016/s0140-6736(61)90738-3.

154.Keeley, E.C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. // *Lancet*. – 2003. – Vol.361, №13. – P.13-20. – DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.

155.Kloner, R. A. Stunned and hibernating myocardium : Where are we nearly 4 decades later? / Robert A. Kloner // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol.9, №. 3. – DOI: 10.1161/JAHA.119.015502.

156.Kloner, R.A. No-reflow phenomenon in the heart and brain / Kloner R.A., King K.S., Harrington M.G. // *AmJ Physiol Heart Circ Physiol*. – 2018. – Vol.315, №3. – P.1550–1562. – DOI: 10.1152/ajpheart.00183.2018.

157.Kloner, R.A. The ‘no-reflow’ phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog / Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. // *J Clin Invest*. – 1974. – №54. – P.1496–1508. – DOI: 10.1172/JCI107898.

158.Koracevic, G.P. Proposal of a new approach to study and categorize stress hyperglycemia in acute myocardial infarction / Koracevic G.P. // *The Journal of emergency medicine*. – 2016. – Vol.51, №1. – P.31–36. – DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.03.047.

159.Krug, A. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion / Krug A, de Rochemont WM, Korb G. // *Circ Res*. – 1996. – №19. – P.57–62. – DOI: 10.1161/01.res.19.1.57.

160.Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi, [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 233–270. – DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

161.L-Arginine-Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine Pathway and the Coronary Circulation: Translation of Basic Science Results to Clinical Practice. / Cziráki A., Lenkey Z.,

Sulyok E., Szokodi I., Koller A. // *Front Pharmacol.* – 2020. – №11. – P.569-914. – DOI: 10.3389/fphar.2020.569914.

162. Left ventricular post-infarct remodeling : Implications for systolic function improvement and outcomes in the modern era. / Van der Bijl P., Abou R., Goedemans L., Gersh B.J., Holmes D.R. Jr., Ajmone Marsan N., Delgado V., Bax J.J. // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol.8, №2. – P.131-140. – DOI: 10.1016/j.jchf.2019.08.014.

163. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine / Petronio A.S., De Carlo M., Ciabatti N., [et al.] // *American Heart Journal.* – 2005. – Vol.150, №5. – P.1015. – DOI: 10.1016/j.ahj.2005.07.012.

164. Left ventricular thrombosis in acute anterior myocardial infarction: Evaluation of hospital mortality, thromboembolism, and bleeding / Ram P., Shah M., Sirinvaravong N., Lo K.B., Patil S., Patel B., [et al.] // *Clinical cardiology.* – 2018. – Vol.41, №10. – P.1289-1296. – DOI: 10.1002/clc.23039.

165. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., [et al.]; LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol.375, №4. – P.311-22. – DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

166. Long term survival after early unloading with Impella® CP in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock / Loehn T., O'Neill W.W., Lange B., [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* – 2020. – Vol.9, №2. – P.149-157. – DOI: 10.1177/2048872618815063.

167. Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention / Klancik V., Pesl L., Neuberg M., Tousek P., Kocka V. // *Eur Heart J Suppl.* – 2022. – Vol.30, №24. – P.16-22. – DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suac003.

168. Long-term prognosis after primary PCI in unselected patients with ST-elevation myocardial infarction / Barchielli A., Santoro G. M., Balzi D., [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine.* – 2012. – Vol.13, №12. – P.819-827. – DOI: 10.2459/JCM.0b013e328356a29c.

169. Lower Hospital Volume Is Associated With Higher In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction : A Report From the NCDR / Kontos M.C., Wang Y., Chaudhry S.I.,

Vetrovec G.W., Curtis J., Messenger J.; NCDR // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2013. – Vol.6, №6. – P.659-667. – DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000233.

170. Machine learning based model for risk prediction after ST-elevation myocardial infarction : Insights from the North India ST elevation myocardial infarction (NORIN-STEMI) registry / Shetty M.K., Kunal S., Girish M.P., [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2022. – №362. – P.6-13. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.05.023.

171. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory / Rezkalla S.H., Stankowski R.V., Hanna J., Kloner R.A. // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2017. – Vol.10, №3. – P.215-23. – DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.059.

172. Meta-analysis comparing primary percutaneous coronary intervention versus pharmacoinvasive therapy in transfer patients with ST-Elevation myocardial infarction / Siddiqi T.J., Usman M.S., Khan M.S., Sreenivasan J., Kassas I., Riaz H., Raza S., Deo S.V., Sharif H., Kalra A., Yadav N. // *Am J Cardiol*. – 2018. – №122. – P.542–547. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.057.

173. Meta-analysis of randomized trials on remote ischemic conditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Elbadawi A., Ha L.D., Abuzaid A.S., Crimi G., Azzouz M.S. // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol.119, №6. – P.832-838. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.036.

174. Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with STsegment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture / Soeda T., Higuma T., Abe N., Yamada M., Yokoyama H., Shibutani S., Ong D.S., Vergallo R., Minami Y., Lee H., Okumura K., Jang I.K. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – №1. – P. 103-110. – DOI: 10.1093/ehjci/jev341.

175. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review / Johansson S., Rosengren A., Young K., Jennings E. // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2017. – Vol.17, №1. – P.53. – DOI: 10.1186/s12872-017-0482-9.

176. Normal flow (TIMI3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials / Stone G.W., Cox D., Garcia E., Brodie B.R., Morice M.C., Griffin J., [et al.] // *Circulation*. – 2001. – № 104. – P.636-641. – DOI: 10.1161/hc3101.093701.

177. Novel therapeutic strategies to reduce reperfusion injury after acute myocardial infarction / Schäfer, A., König, T., Bauersachs, J. & Akin, M. *Curr. Probl. Cardiol.* – 2022. – Vol.47, №12. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101398.

178. Obrastzov W. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens / Obrastzov W., Straschesko N. // *Zeitschrift für Klinische Medizin.* – 1910. – Vol. 71. – P. 116–125.

179. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction : The unmet need to target coronary microvascular obstruction as primary treatment goal to further improve prognosis / Niccoli G., Montone R.A., Ibanez B., Thiele H., Crea F., Heusch G., Bulluck H., Hausenloy D.J., Berry C., Stiermaier T., Camici P.G., Eitel I. // *Circ Res.* – 2019. – Vol.125, №2. – P.245-258. – DOI: 10.1161/circresaha.119.315344.

180. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial / Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf S., Rokoss M.J., Gao P., Meeks B., Kedev S., Stankovic G., Moreno R., Gershlick A., Chowdhary S., Lavi S., Niemela K., Bernat I., Cantor W.J., Cheema A.N., Steg P.G., Welsh R.C., Sheth T., Bertrand O.F., Avezum A., Bhindi R., Natarajan M.K., Horak D., Leung R.C., Kassam S., Rao S.V., El-Omar M., Mehta S.R., Velianou J.L., Pancholy S., Dzavik V.; TOTAL Investigators // *Lancet.* – 2016. – Vol.387, №10014. – P.127-135. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00448-1.

181. Outcomes with various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a mixed treatment comparison analysis of trial level data from 34 068 patient-years of follow-up from randomized trials / Bangalore S., Amoroso N., Fusaro M., [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2013. – №6. – P.378–390. – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000415.

182. Pancholy, S.B. Radial artery access technique evaluation trial : Randomized comparison of Seldinger versus modified Seldinger technique for arterial access for transradial catheterization / Pancholy S.B., Sanghvi K.A., Patel T.M. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2012. – Vol.80, №2. – P.288-291. – DOI: 10.1002/ccd.23445.

183. Pathophysiology, diagnosis, and management of coronary no-reflow phenomenon / Kaur G., Baghdasaryan P., Natarajan B., [et al.] // *Int J Angiol.* – 2021. – Vol.30, №4. – P.15–21. – DOI: 10.1055/s-0041-1725979.

184. Patient delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: time patterns and predictors for a prolonged delay / Nielsen C.G., Laut K.G., Jensen L.O., Ravkilde J., Terkelsen C.J., Kristensen S.D. // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2017. – Vol.6, №7. – P.583-591. – DOI: 10.1177/2048872616676570.

185. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock / Thiele H., Akin I., Sandri M., Fuernau G., de Waha S., Meyer-Saraei R., [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol.377, №25. – P.2419-2432. – DOI: 10.1056/NEJMoa1710261.

186. Persistent coronary no flow after wire insertion is an early and readily available mortality risk factor despite successful mechanical intervention in acute myocardial infarction: a pooled analysis from the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials / Valgimigli M., Campo G., Malagutti P., Anselmi M., Bolognese L., Ribichini F., [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2011. – Vol. 4, №1. – P.51-62. – DOI: 10.1016/j.jcin.2010.09.016.

187. Pharmacoinvasive and Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction : (From the Mayo Clinic STEMI Network) / Konstantinos C. Siontis, Gregory W. Barsness, Ryan J. Lennon, Jody L. Holmen, R. Scott Wright, Malcolm R. Bell, Bernard J. Gersh. // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol.12, №117. – P.1904-1910. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.036.

188. Plakht, Y. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: age-related differences : Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project / Plakht Y., Shiyovich A., Gilutz H. // *Journal of cardiology*. – 2015. – Vol.65, №3. – P.216-223. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.06.001.

189. Poor long-term outcome in acute coronary syndrome in a real-life setting : Ten-year outcome of the TACOS study / Konttila K.K., Koivula K., Eskola M.J., [et al.] // *Cardiol J*. – 2021. – Vol. 28, №2. – P.302–311. – DOI: 10.5603/CJ.a2019.0037.

190. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) / Addala S., Grines C. L.,

Dixon S. R., Stone G. W., Boura J. A., Ochoa A. B., [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol.93, №5. – P.629-632. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.11.036.

191.Prediction of 1-year mortality from acute myocardial infarction using machine learning / Lee H.C., Park J.S., Choe J.C., Ahn J.H., Lee H.W., Oh J.; Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Korea Working Group on Myocardial Infarction (KorMI) Investigators // *Am J Cardiol.* – 2020. – №133. – P.23-31. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.07.048.

192.Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction : The CADILLAC risk score / Halkin A., Singh M., Nikolsky E., [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – №45. – P.1397-1405. – DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.041.

193.Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Anderson F.A. Jr., Granger C.B. // *The BMJ.* – 2006. – №333. – P.1091. – DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55.

194.Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / Tasar O., Karabay A.K., Oduncu V., Kirma C. // *Coron. Artery Dis.* – 2019. – №30. – P.270–276. – DOI: 10.1097/MCA.0000000000000726.

195.Predictors and prognostic impact of left ventricular ejection fraction trajectories in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Lei Z., Li B., Li B., Peng W. // *Aging Clin Exp Res.* – 2022. – Vol.34, №6. – P.1429-1438. – DOI: 10.1007/s40520-022-02087-y.

196.Predictors of Mortality and Long-Term Outcome in Patients with Anterior STEMI: Results from a Single Center Study / Ferrante G., Barbieri L., Sponzilli C., Lucreziotti S., Salerno Uriarte D., Centola M., Verdoia M., Carugo S. J. // *Clin. Med.* – 2021. – №10. – P.5634. – DOI: 10.3390/jcm10235634.

197.Predictors of suboptimal coronary blood flow after primary angioplasty and its implications on short-term outcomes in patients with acute anterior STEMI / Elakabawi K., Huang X., Shah S.A., [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020. – Vol.20, №1. – P.391. – DOI: 10.1186/s12872-020-01673-0.

198. Pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion improves the vasodilatory microvascular capacity and reduces myocardial injury in patients with STEMI / Scarsini R., Terentes-Printzios D., Shanmuganathan M., [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2022. – №99. – P.329–339. – DOI: 10.1002/ccd.29793.

199. Pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion: A novel approach to improve microvascular flow and reduce infarct size in STEMI / Gibson C.M., Ajmi I., von Koenig C.L., Turco M.A., Stone G.W. // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2022. – №45. – P.9-14. – DOI: 10.1016/j.carrev.2022.07.007.

200. Prevalence of risk factors at presentation and early mortality in patients aged 80 years or older with ST-segment elevation myocardial infarction / Claussen P.A., Abdelnoor M., Kvakkestad K.M., [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* –2014. – №10. – P. 683–689. – DOI: 10.2147/VHRM.S72764.

201. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction / DeWood M.A., Spores J., Notske R., [et al.] // *N Engl J Med.* – 1980. – №303. – P. 897–902. – DOI: 10.1056/NEJM198010163031601.

202. Primary percutaneous coronary intervention with high-bolus dose tirofiban : The FASTER (Favorite Approach to Safe and Effective Treatment for Early Reperfusion) multicenter registry / Rigattieri S., Lettieri C., Tiberti G., Romano M., Ferlini M., Testa L., Tarantini G. // *Journal of Interventional Cardiology.* – 2022. – №5. – DOI: 10.1155/2022/9609970.

203. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge / De Luca G., Suryapranata H., van 't Hof A.W., [et al.] // *Circulation.* – 2004. – №109. – P.2737-2743. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000131765.73959.87.

204. Prognostic impact of angiographic findings, procedural success, and timing of percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock / Sabell T., Banaszewski M., Lassus J., Nieminen M.S., Tolppanen H., Jäntti T., [et al.] // *ESC Heart Failure.* – 2020. – Vol.7, №2. – P.768–773. – DOI: 10.1002/ehf2.12637.

205. Prognostic impact of left ventricular ejection fraction recovery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis of an 11-year all-comers registry / Otero-García O., Cid-Álvarez A.B., Juskova M., Álvarez-Álvarez B., Tasende-Rey P., Gude-Sampedro F., García-Acuña J.M.,

Agra-Bermejo R., López-Otero D., Sanmartín-Pena J.C., Martínez-Monzonis A., Trillo-Nouche R., González-Juanatey J.R. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2021. – Vol.10, №8. – P.898-908. – DOI: 10.1093/ehjacc/zuab058.

206. Prognostic value of machine learning in patients with acute myocardial infarction / Xiao C., Guo Y., Zhao K., Liu S., He N., He Y., [et al.] // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2022. – №9. – P.56. – DOI: 10.3390/jcdd9020056.

207. Prognostic value of oxidative stress in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock : A prospective cohort study. / Tomandlova M., Parenica J., Lokaj P., Ondrus T., Kala P., Miklikova, M., Tomandl J. // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2021. – №174. – P.66– 72. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.040.

208. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients : A meta-analysis of randomized controlled trials / Karrowni W., Vyas A., Giacomino B., [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2013. – №6. – P.814-823. – DOI: 10.1016/j.jcin.2013.04.010.

209. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management : A randomised multicentre trial. / Valgimigli M., Gagnor A., Calabró P., [et al.] // *Lancet.* – 2015. – №385. – P.2465-2476. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6.

210. Radovanovic, D. AMIS Plus : Swiss registry of acute coronary syndrome / Radovanovic D, Erne P. // *Heart.* – 2010. – Vol.96, №12. – P.917–921. – DOI: 10.1136/hrt.2009.192302.

211. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 : ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) : Collaborative Group : Clinical trial // *Lancet.* – 1988. – Vol.2, №8607. – P.349–360.

212. Randomized comparison of intravenous versus intracoronary streptokinase for myocardial infarction / Alderman E. L., Jutzy K. R., Berte L. E., [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1984. – №54. – P.14–29. – DOI: 10.1016/0002-9149(84)90297-2.

213. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial / Gershlick A.H., Khan J.N., Kelly D.J., [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – №65. – P.963—972. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.038.

214. Randomized trial of intracoronary adenosine as adjunctive therapy for prevention of the no-reflow phenomenon / Naghshtabrizi N., Sajedi M., Naghshtabrizi B., Mozayanimonfared A., Ali Seif Rabiei M., Kanonisabet A. // *Coron Artery Dis.* – 2020. – Vol.31, №6. – P.527-529. – DOI:10.1097/MCA.0000000000000863.

215. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy / Jolly S. S., Cairns J. A., Yusuf S., Meeks B., Pogue J., Rokoss M. J., Gershlick A. // *New Engl. J. Medicine.* – 2015. – Vol.372, №15. – P.1389-1398. – DOI: 10.1056/NEJMoa1415098.

216. Rationale and strategies for implementing community-based transfer protocols for primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction / Waters 2nd R.E., Singh K.P., Roe M.T., [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – №43. – P.2153–2159. – DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.057.

217. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: An individual patient data pooled analysis from seven randomized trials / DeWaha S., Patel M.R., Granger C.B., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I., Ben-Yehuda O., Jenkins P., Thiele H., Stone G.W. // *Eur. Heart J.* – 2017. – №38. – P.3502–3510. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.

218. Relationship between time to treatment and mortality among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention according to Korea Acute Myocardial infarction Registry / Kim H.K., Jeong M.H., Ahn Y., Chae S.C., Kim Y.J., Hur S.H., [et al.] // *J Cardiol.* – 2017. – №69. – P.377-382. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.09.002.

219. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries / Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J., Kaifoszova Z., Kala P., Di Mario C., [et al.] // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol.35, №29. – P.1957–1970. – DOI: 10.1093/eurheartj/eht529.

220. Residual atherothrombotic burden after primary percutaneous coronary intervention and myocardial reperfusion-An optical frequency domain imaging study / Roule V., SchwobL., Lemaitre A., Bignon M., Ardouin P., Sabatier R., Blanchart K., Beygui F. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – Vol.96, №2020. – P. 91-97. – DOI: 10.1002/ccd.28429.

221. Risk adjustment for in-hospital mortality of contemporary patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry-get with the guidelines (GWTG) acute myocardial infarction mortality

mode / Chin C.T, Chen A.Y., Wang T.Y., [et al.] // *Am Heart J.* – 2011. – №161. – P.113-122. – DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.004.

222.Roberts, W.C. The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction : A study of 107 necropsy patients / Roberts W.C., Buja L.M. // *Am J Med.* – 1972. – №52. – P.425–443. – DOI: 10.1016/0002-9343(72)90033-2.

223.Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction / Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B., Ducas J., Heffernan M., Cohen E.A., [et al.]; TRANSFER-AMI Trial Investigators // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.360? №26. – P.2705-2718. – DOI: 10.1056/NEJMoa0808276.

224.Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis / D'Souza S.P., Mamas M.A., Fraser D.G., Fath-Ordoubadi F. // *Eur Heart J.* –2011. – Vol.32, №8. – P.972-982. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehq398.

225.Safety of selective intracoronary hypothermia during primary percutaneous coronary intervention in patients with anterior STEMI / El Farissi M., Good R., Engstrom T., [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2021. – №14. – P.2047–2055. – DOI: 10.1016/j.jcin.2021.06.009.

226.Sato, Y. Calcified nodule : A rare but important cause of acute coronary syndrome with worse clinical outcomes / Sato Y., Finn A.V., Virmani R. // *Atherosclerosis.* – 2021. – №318. – P.40–42. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.009.

227.SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock / Baran D. A, Grines C.L., Bailey S., [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* – 2019. – Vol.94, №1. – P.29-37. – DOI:10.1002/ccd.28329.

228.Schofer, J. Scintigraphic evidence of the ‘no-reflow’ phenomenon in human beings after coronary thrombolysis / Schofer J., Montz R., Mathey D. // *J Am Coll Cardiol.* – 1985. – №5. – P.593–598. – DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80381-8.

229.Selective intracoronary hypothermia in patients with ST-elevation myocardial infarction. Rationale and design of the EURO-ICE trial / El Farissi M., Keulards D.C.J., van 't Veer M., [et al.] // *EuroIntervention.* – 2021. – №16. – P.1444–1456. – DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00471.

230.Short- and long-term mortality prediction after an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in Asians : A machine learning approach / Aziz F., Malek S., Ibrahim K.S., Raja Shariff R.E., Wan Ahmad W.A., Ali R.M., [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol.16, №8. – P.254-294. – DOI: 10.1371/journal.pone.0254894.

231.Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score / Fox K.A.A., Fitzgerald G., Puymirat E., [et al.] // The BMJ. Open. – 2014. – №4. – DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004425.

232.Simple point-of-care risk stratification in acute coronary syndromes: the AMIS model / Kurz D.J., Bernstein A., Hunt K., Radovanovic D., Erne P., Siudak Z., Bertel O. // Heart. – 2009. – Vol.95, №8. – P.662–668. – DOI: 10.1136/hrt.2008.145904.

233.Sonothrombolysis in ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / Mathias Jr. W., Tsutsui J.M., Tavares B.G., Fava A.M., Aguiar M.O.D., Borges B.C., [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol.73, №22. – P.2832-2842. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.006.

234.Sonothrombolysis Promotes Improvement in Left Ventricular Wall Motion and Perfusion Scores after Acute Myocardial Infarction / Tavares B.G., Aguiar M.O., Tsutsui J., Oliveira M., Soeiro A.M., Nicolau L., Ribeiro H., [et al.] // Arq Bras Cardiol. – 2022. – Vol.118, №4. – P.756-765. – DOI: 10.36660/abc.20200651.

235.Stent for life : How-to-Guide : Stent for Life initiative Guidebook / Edited by Bashkireva A., Penea I., Karamfiloff K., Mello S. de, Kaifoszova Z.; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Society of Cardiology (ESC), EuroPCR. – 2015. – 56p. – DOI:10.13140/RG.2.1.2158.2801. – URL: <https://www.stentsavealife.com/wp-content/uploads/2017/04/SFL-how-to-guide-1.pdf> (date of application: 25.06.2023)

236.Streptokinase in acute myocardial infarction : European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction / Verstraete M., Amery A., Besterman E., Branemark J., Broustet L., Coumel P., Effert S., Gillman H., Julian D., Kaindl F., Kesteloot H., Lasch H., Merx W., Morgensen L., Schmutzler R., Schroeder R., Werko L., Willems J. // N Engl J Med. – 1979. – №301. – P.797–802. – DOI: 10.1056/NEJM197910113011501.

237.ST-segment elevation myocardial infarction / Vogel B., Claessen, B.E., Arnold S.V., Chan D., Cohen D.J., Giannitsis E., Gibson C.M., Goto S., Katus H.A., Kerneis M., [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2019. – № 5. – P.39. – DOI: 10.1038/s41572-019-0090-3.

238.SWEDEHEART: Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies : Annual report 2019 : Issued in 2020 / Publisher Tomas Jernberg; Danderyd Hospital; Editor Martina Tillberg, Uppsala Clinical Research Center. – Uppsala, 2020. – 253p. – ISSN: 2000-1843. – URL: https://www.ucr.uu.se/swedeheart/index.php?option=com_edocman&view=category&id=391&Itemid=575. (date of application: 25.06.2023)

239.TCT-1 direct stenting strategy is associated with improved outcomes in patients with totally occluded culprit arteries undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction / Bessonov I., Zyryanov I., Sapozhnikov S., Kuznetsov V. // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol.70, №18. – P.1. – DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.039.

240.Ten-year mortality in patients with st-elevation myocardial infarction / Watanabe N., Takagi K., Tanaka A., Yoshioka N., Morita Y., Yoshida R., [et al.] // Am J Cardiol. – 2021. – №149. – P.9–15. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.03.008.

241.Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock / Jeger R.V., Radovanovic D., Hunziker P.R., [et al.] // Ann Intern Med. – 2018. – Vol.149, №9. – P.618-626. – DOI: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00005.

242.The impact of clinical and angiographic factors on percutaneous coronary angioplasty outcomes in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / Barauskas M., Unikas R., Tamulenaite E., Unikaite R. // Arch Med Sci Atheroscler Dis. – 2016. – №1. – P.150-157. – DOI: 10.5114/amsad.2016.64935.

243.The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST / Westerhout C.M., Bonnefoy E., Welsh R.C., Steg P.G., Boutitie F., Armstrong P.W. // American heart journal. – 2011. – Vol.2, №161. – P.283–290. – DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.033.

244. The mid-term mortality and mode of death in survivors with ST-elevation myocardial infarction / Yoshioka N., Takagi K., Tanaka A., Morita Y., Yoshida R., Kanzaki Y., Nagai H., Watanabe N., Yamauchi R., Komeyama S., Sugiyama H., Shimojo K., Imaoka T., Sakamoto G., Ohi T., Goto H., Ishii H., Morishima I., Murohara T. // *Intern Med.* – 2021. – Vol.60, №11. – P.1665-1674. – DOI: 10.2169/internalmedicine.6549-20.

245. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis / Fajara J.K., Heriansyah T., Rohmand M.S. // *Indian Heart J.* – 2018. – №70. – P.406-418. – DOI: 10.1016/j.ihj.2018.01.032.

246. The Role of Humoral Factors in Producing the Cardioprotective Effect of Remote Ischemic Preconditioning / Prokudina E. S., Maslov L. N., Jaggi A. S., Pismennyi D. S., Voronkov N. S., Nesterov E. A. // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2019. – Vol.49, №3. – P.289-298.

247. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI : A method for prognostication and therapeutic decision making / Antman E. M., Cohen M., Bernink P. J., McCabe C. H., Horacek T., Papuchis G., [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol.284, №7. – P.835-842. – DOI: 10.1001/jama.284.7.835.

248. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy / Fletcher A.P., Alkjaersig N., Smyrniotis F.E., Sherry S. // *Trans Assoc Am Phys.* – 1958. – №71. – P.287–296.

249. The wave front phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs / Reimer K.A., Lowe J.E., Rasmussen M.M., Jennings R.B. // *Circulation.* – 1977. – №56. – P.786–794. – DOI: 10.1161/01.cir.56.5.786.

250. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty / Simoons M.L., Arnold A.E., Betriu A., [et al.] // *Lancet.* – 1988. – №1. – P.197–203. – DOI: 10.1016/s0140-6736(88)91062-8.

251. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction / Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G. K., Omerovic E., Gudnason T., Maeng M., Erlinge D. // *New Engl. J. – Medicine.* – 2013. – Vol.369, №17. – P.1587-1597. – DOI: 10.1056/NEJMoa1308789.

252. Tillett, W.S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations / Tillett W.S., Sherry S. // *J Clin Invest.* – 1949. – №28. – P.173–190. – DOI: 10.1172/JCI102046.

253. Tillett, W.S. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci / Tillett W.S., Garner R.L. // *J Exp Medi.* – 1933. – №58. – P.485–502. – DOI: 10.1084/jem.58.4.485.

254. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy / Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., Cairns R., Murphy S.A., de Lemos J.A. // *Circulation* 2000. – №102. – P.2031-2037. – DOI: 10.1161/01.CIR.102.17.2031.

255. Timing of staged nonculprit artery revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: COMPLETE trial / Wood D.A., Cairns J.A., Wang J., [et al.]; COMPLETE Investigators // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – №74. – P.2713-2723. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.051.

256. Total ischemic time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care / Denktas A.E., Anderson H.V., McCarthy J., Smalling R.W. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2011. – №4. – P.599–604. – DOI: 10.1016/j.jcin.2011.02.012.

257. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction : Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET) / Wilcox R.G., von der Lippe G., Olsson C.G., Jensen G., Skene A.M., Hampton J.R. // *Lancet.* – 1988. – №2. – P.525–530. – DOI: 10.1016/s0140-6736(88)92656-6.

258. Update on cardioprotective strategies for STEMI : Focus on supersaturated oxygen delivery / Kloner R.A., Creech J.L., Stone G.W., O'Neill W.W., Burkhoff D., Spears J.R. // *JACC Basic Transl Sci.* – 2021. – №6. – P.1021–1033. – DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.07.011.

259. Use and misuse of multivariable approaches in interventional cardiology studies on drug-eluting stents: A systematic review / D'Ascenzo F., Cavallero E., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Omede P., Bollati M., [et al.] // *J Interv Cardiol.* – 2012. – №25. – P.611–621. – DOI: 10.1111/j.1540-8183.2012.00753.x.

260. Validation of two US risk scores for percutaneous coronary intervention in a single-center Portuguese population of patients with acute coronary syndrome / Timóteo A.T.,

Monteiro A.V., Portugal G., [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 2016. – №35. – P.73-78. – DOI: 10.1016/j.repc.2015.09.018.

261. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? / Raposeiras-Roubín S., Abu-Assi E., Cabanas-Grandío P., [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2012. - №5. – P.1117-1125. – DOI: 10.1016/j.jcin.2012.06.023.

262. Weigert, C. Ueber die pathologische Gerinnungs-Vorgänge // *Arch. Path. Anat. (Virchow)*. – 1880. – Vol.79. – P.87–123.

263. Weinstein, J. Treatment of myocardial infarction with intracoronary streptokinase : Efficacy and safety data from 209 United States cases in the Hoechst-Roussel registry // *Am Heart J.* – 1982. – №104. – P.894–898. – DOI: 10.1016/0002-8703(82)90262-9.

264. Weis, S.M. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability / Weis S.M, Cheresh D.A. // *Nature.* – 2005. – Vol.437, №7058. – P.497–504. – DOI: 10.1038/nature03987.

265. Yang, X. Efficacy of liraglutide intervention in myocardial infarction : A meta-analysis of randomized controlled trials / Yang X., Liang Z. // *Herz.* – 2020. – Vol.45, №5. – P.461-467. – DOI: 10.1007/s00059-018-4748-5.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Список работ по теме диссертации

Монографии:

1. Коронарная ангиография и стентирование. Руководство// под ред. А.М. Чернявского. – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2022 – 328 с.

2. Синдром невосстановленного коронарного кровотока. Ганюков В.И., Азаров А.В., Бессонов И.С., Майсков В.В., Тарасов Р.С., Фролов А.А. Красноярск: Версона, 2023 – 192 с.

Статьи:

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Кузнецов, В. А. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области / В. А. Кузнецов, Е. И. Ярославская, Г. С. Пушкарев, И.П. Зырянов, И.С. Бессонов, Е.А. Горбатенко, А.М. Нямцу // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. – Т. 19. – № 6. – С. 42-46. – DOI 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46.

2. Кузнецов, В. А. Проспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств: опыт Тюменского кардиологического центра / В. А. Кузнецов, И. С. Бессонов, Г. С. Пушкарев, Н.А. Мусихина, Е.П. Гульятеева, И.П. Зырянов, Е.А. Горбатенко, С.С. Сапожников // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2015. – Т. 19. – № 3. – С. 80-86.

3. Бессонов, И.С. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболизиса / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, Н.А. Мусихина, С.С. Сапожников, А.Г. Такканд, Д.А. Затейщиков // **Кардиология.** – 2016. – Т. 56. – № 2. – С. 5-10. – DOI 10.18565/cardio.2016.2.5-10.

4. Бессонов, И.С. Первичные чрескожные вмешательства на коронарных артериях у пациентов с сахарным диабетом / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С.С. Сапожников, Н.А. Мусихина, А.Г. Рожков// **Терапевтический архив.** – 2016. – Т. 88. – № 8. – С. 35-39. – DOI 10.17116/terarkh201688835-39.

5. Бессонов, И.С. Сравнение прямого стентирования и стентирования с предилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И.

С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С.С. Сапожников, Ю.В. Потолинская, Т.И. Зырянова // **Кардиология**. – 2017. – Т. 57. – № 11. – С. 5-11. – DOI 10.18087/cardio.2017.11.10048.

6.Бессонов, И.С. Влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Ю. В. Потолинская, И. П. Зырянов, С.С. Сапожников// **Терапевтический архив**. – 2017. – Т. 89. – № 9. – С. 25-29. – DOI 10.17116/terarkh201789925-29.

7.Бессонов, И.С. Курение и результаты чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (по данным регистра Тюменского кардиологического научного центра) / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, Г. С. Пушкарев // **Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски**. – 2018. – Т. 2. – № 2. – С. 323-327.

8.Бессонов, И.С. Прямое стентирование в сравнении со стентированием после преддилатации или мануальной тромбоаспирации у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников // **Эндоваскулярная хирургия**. – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 410-417. – DOI 10.24183/2409-4080-2018-5-4-410-417.

9.Бессонов, И.С. Сравнение результатов мануальной тромбоаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2018. – Т. 33. – № 4. – С. 62-68. – DOI 10.29001/2073-8552-2018-33-4-62-68.

10.Криночкин, Д.В. Контрастная эхокардиография с оценкой миокардиальной перфузии в диагностике феномена "no-reflow" у пациента с острым инфарктом миокарда / Д. В. Криночкин, И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е.И. Ярославская, А.Г. Такканд// **Атеросклероз**. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 52-58. – DOI 10.15372/ATER20190208.

11.Бессонов, И.С. Связь стратегии прямого стентирования инфаркт- связанной артерии со снижением смертности у женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом

сегмента ST / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников // **Кардиология**. – 2019. – Т. 59. – № 4. – С. 5-11. – DOI 10.18087/cardio.2019.4.10246.

12.Бессонов, И.С. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников, Ю.В. Потолинская// **Кардиология**. – 2019. – Т. 59. – № 3S. – С. 16-22. – DOI 10.18087/cardio.2520.

13.Бессонов, И.С. Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и гипергликемией / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников, А.О. Дьякова // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2019. – Т. 23. – № 1S. – С. 44-51. – DOI 10.21688/1681-3472-2019-1S-S44-S51.

14.Бессонов, И.С. Эндоваскулярная реваскуляризация при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты 10 летнего наблюдения / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, А. О. Дьякова, Е.А. Горбатенко, Л.Г. Евлампиева, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, А.М.Нямцу, Е.П. Гулытьева // **Кардиология**. – 2020. – Т. 60. – № 6. – С. 69-75. – DOI 10.18087/cardio.2020.6.n982.

15.Бессонов, И.С. Оценка состояния коронарных стентов через 5 лет после имплантации по поводу острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: данные оптической когерентной томографии / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, А. О. Дьякова, А.И. Костоусова, С. С. Сапожников, Е.А. Горбатенко // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2020. – Т. 24. – № 3S. – С. 77-88. – DOI 10.21688/1681-3472-2020-3S-77-88.

16.Бессонов, И.С. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко, С. С. Сапожников, А. О. Дьякова, И. П. Зырянов, Т.И. Петелина// **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2020. – Т. 24. – № 3S. – С. 68-76. – DOI 10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76.

17.Сапожников, С. С. Сравнение фармакоинвазивной и первичной инвазивной стратегий в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда в клинической практике города с круглосуточно функционирующим ЧКВ-центром / С. С. Сапожников, И. С.

Бессонов, Е. А. Горбатенко // **Эндоваскулярная хирургия.** – 2021. – Т. 8. – № 1. – С. 37-45. – DOI 10.24183/2409-4080-2021-8-1-37-45.

18.Бессонов, И.С. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко, С. С. Сапожников, И. П. Зырянов// **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2021. – Т. 41. – № 2. – С. 56-65. – DOI 10.18699/SSMJ20210208.

19.Криночкин, Д.В. Оценка феномена "no-reflow" у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д. В. Криночкин, И. С. Бессонов, Е. И. Ярославская, В. А. Кузнецов // **Ангиология и сосудистая хирургия.** – 2021. – Т. 27. – № 1. – С. 39-47. – DOI 10.33529/ANGIO2020402.

20.Бессонов, И.С. Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, С. С. Сапожников, Е. А. Горбатенко, А.А. Шадрин// **Кардиология.** – 2021. – Т. 61. – № 9. – С. 11-19. – DOI 10.18087/cardio.2021.9.n1720.

21.Бессонов И.С. Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко, А.О. Дьякова, С.С. Сапожников // **Кардиология.** – 2021. – Т. 61. – № 2. – С. 40-46. – DOI 10.18087/cardio.2021.2.n1314.

22.Бессонов И.С. Шкала оценки риска развития феномена "no-reflow" в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после эндоваскулярной реваскуляризации / И. С. Бессонов, Д. В. Криночкин, А. А. Шадрин, И. П. Зырянов // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2022. – Т. 37. – № 2. – С. 57-64. – DOI 10.29001/2073-8552-2022-37-2-57-64.

23.Бессонов И.С. Влияние времени «дверь–баллон» на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от длительности догоспитальной задержки / И.С. Бессонов, С.С. Сапожников, А.А. Шадрин, М.Г. Каштанов, С.В. Попов // **Кардиология.** – 2023. – Т.63. №6. – С. 28-36. – DOI <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2245>

24.Бессонов И.С. Превентивное использование ингибиторов гликопротеина Пб/Ша рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции / И.С. Бессонов, А.А. Шадрин, С.С. Сапожников, В.В. Рябов, С.В. Попов // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2023. – Т.38. №2. – С. 122-131. – DOI <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-122-131>

25.Бессонов И.С. Предикторы летального исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, по результатам 5-летнего проспективного наблюдения/ И.С. Бессонов, С.С. Сапожников, А.А. Шадрин, Н.А. Мусихина, А.И. Теплоухова, В.В. Рябов, С.В. Попов // **Современные проблемы науки и образования.** – 2023. – № 4. – DOI 10.17513/spno.32724

Статьи и тезисы в материалах всероссийских и международных конференций

Публикации на русском языке

1.Зырянов, И.П. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом в различных возрастных группах / И. П. Зырянов, И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, С.С. Сапожников, Е.А. Горбатенко // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.** – 2013. – № 35. – С. 46.

2.Зырянов, И.П. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом после догоспитального тромболизиса / И. П. Зырянов, И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, С.С. Сапожников, Е.А. Горбатенко// **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.** – 2013. – № 35. – С. 45b.

3.Бессонов, И.С. Взаимосвязь прямого стентирования и развития феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2016. – Т. 15. – № S. – С. 28.

4.Бессонов, И.С. Преимущества прямого стентирования в сравнении со стентированием с предилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. С. Бессонов, И. П. Зырянов, В. А. Кузнецов, С. С. Сапожников, Ю.В. Потолинская // **Кардиология** - 2016: вызовы и пути решения:

материалы Российского национального конгресса кардиологов, Екатеринбург, 20–23 сентября 2016 года. – Екатеринбург: Российское кардиологическое общество, 2016. – С. 236.

5.Зырянов, И.П. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и гипергликемией / И. П. Зырянов, И. С. Бессонов, Ю. В. Потолинская, С. С. Сапожников, В.А. Кузнецов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2017. – № 48-49. – С. 44.

6.Бессонов, И.С. Преимущества прямого стентирования в сравнении со стентированием после тромбоаспирации или предилатации у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. С. Бессонов, И. П. Зырянов, С. А. Сапожников, В. А. Кузнецов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2017. – № 48-49. – С. 27.

7.Ярославская, Е.И. Параметры больных с крупноочаговым инфарктом миокарда и митральной регургитацией: гендерные различия / Е. И. Ярославская, В. А. Кузнецов, Д. В. Криночкин, Г.С. Пушкарев, И.С. Бессонов, А.П. Калиниченко // Российские дни сердца, Москва, 30 марта – 01 2017 года. – Москва: Без издательства, 2017. – С. 174. – EDN BTFWQS.

Публикации на английском языке

1.Zyryanov, I. P. TCT-50 In-Hospital Outcomes of Routine Early Post-Thrombolysis Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction / I. P. Zyryanov, I. S. Bessonov, V. A. Kuznetsov, S.S. Sapozhnikov, A.G. Takkand// Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64. – No S11. – P. 15. – DOI 10.1016/j.jacc.2014.07.074.

2.Bessonov, I.S. Impact of direct stenting on in-hospital outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction and hyperglycemia / I. Bessonov, I. P. Zyryanov, V. Kuznetsov, S. Sapozhnikov // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68. – No S18. – P. 71-72.

3.Bessonov, I.S. Comparison of direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction / I. S. Bessonov, I. P. Zyryanov, V. A. Kuznetsov, S.S. Sapozhnikov, J. Potolinskaya // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67. – No S16. – P. 10.

4. Bessonov, I.S. Direct stenting strategy is associated with improved outcomes in patients with totally occluded culprit arteries undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction / I. Bessonov, I. Zyryanov, S. Sapozhnikov, V. Kuznetsov // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70. – No S18. – P. 1. – DOI 10.1016/j.jacc.2017.09.039.

5. Bessonov, I. S. TCT-516 A New Scoring System for Prediction of No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / I. S. Bessonov, S. S. Sapozhnikov, I. P. Zyryanov // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74. – No S13. – P. 510. – DOI 10.1016/j.jacc.2019.08.616.

Приложение 2. Список зарегистрированных результатов интеллектуальной деятельности

Патенты на изобретение РФ:

1. Патент № 2716095 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02, G01N 33/49. Способ прогнозирования риска развития феномена "no-reflow" при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST : № 2018132776 : заявл. 13.09.2018 : опубл. 05.03.2020 / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко, И.П. Зырянов, С.С. Сапожников; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

2. Патент № 2745651 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02, А61В 6/00. Способ профилактики феномена "no-reflow" при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST : № 2020104242 : заявл. 30.01.2020 : опубл. 30.03.2021 / С. С. Сапожников, И. С. Бессонов, И. П. Зырянов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

Базы данных:

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621653 Российская Федерация. Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST : № 2020621535 : заявл. 02.09.2020 : опубл. 11.09.2020 / И. С. Бессонов, С. С. Сапожников, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов, А.О. Дьякова, Н.А. Мусихина, А.Г. Такканд, Ю.В. Потолинская; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621655 Российская Федерация. Проспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств : № 2020621536 : заявл. 02.09.2020 : опубл. 11.09.2020 / В. А. Кузнецов, И. С. Бессонов, Г. С. Пушкарев, Н.А. Мусихина, Е.П. Гульятеева, Д.В. Кривоножкин, Т.И. Петелина, С. С. Сапожников, А.О. Дьякова; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

Программа для ЭВМ:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020661255 Российская Федерация. Калькулятор расчета риска возникновения феномена "No-reflow»: № 2020619972: заявл. 02.09.2020: опубл. 21.09.2020 / И. С. Бессонов, С. М. Дьячков; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).