

**Бессонов Иван Сергеевич**

**Пути оптимизации результатов лечения пациентов с острым  
инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Тюмень - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень

**Научный консультант:**

доктор медицинский наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН Попов Сергей Валентинович

**Официальные оппоненты:**

**Барбараш Ольга Леонидовна** доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, аппарат управления, директор

**Галявич Альберт Сарварович** доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, заведующий

**Матюшин Геннадий Васильевич** доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики института последиplomного образования, заведующий

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится « » \_\_\_2024 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

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

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смертности населения большинства экономически развитых стран мира. При этом развитие инфаркта миокарда зачастую является причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения, что наносит наиболее значимый ущерб экономике (B.Ibanez, 2017)

Ведущую роль в развитии 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, либо протрузией в просвет коронарной артерии кальцинированного узла (B. Vogel, 2019). Последующие патологические изменения миокарда в зоне кровоснабжения пораженной коронарной артерии являются причиной развития жизнеугрожающих состояний.

В лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) используют патофизиологический подход, направленный на скорейшую реперфузию миокарда путем реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии. На сегодняшний день приоритетной является инвазивная стратегия реперфузии, когда коронарный кровоток восстанавливается в ходе проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В ряде случаев, когда своевременное выполнение ЧКВ невозможно (более 120 минут от первичного медицинского контакта), применяется фармакоинвазивная стратегия. При этом 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 выполняется ЧКВ, при неэффективности тромболитической терапии - экстренное спасительное ЧКВ (O.V. Аверков, 2020; F. J. Neumann, 2019)

С внедрением в широкую клиническую практику инвазивной стратегии реперфузии удалось добиться значительного снижения показателей летальности у пациентов с острым ИМпST (Б.Г. Алесян, 2020). При этом частота летального исхода продолжает демонстрировать значительную вариабельность в различных подгруппах пациентов (K. Szummer, 2017). На сегодняшний день остается неочевидным, существует ли потенциал к дальнейшему снижению показателя летальности у пациентов с острым ИМпST и куда должен быть направлен вектор приложения усилий. Для ответа на этот вопрос в ряде исследований предпринимались попытки определения предикторов летального исхода у пациентов с острым ИМпST. С этой целью для использования в клинической практике был предложен ряд прогностических шкал (систем бальной оценки). Среди них можно выделить шкалы, включающие только клинические параметры, так и более комплексные системы, использующие методы машинного обучения (P. Ran, 2021; S. Kasim, 2022). Среди предложенных шкал оценки риска летального исхода существует ряд недостатков. Так, некоторые из них были разработаны на основе клинических исследований, имеющих строгие критерии включения. В этих случаях при разработке шкалы могли не учитываться данные наиболее тяжелых пациентов, зачастую имеющих критерии исключения. 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 ИМпST в Российской Федерации. Также существенным общим недостатком большинства предложенных шкал является тот факт, что они не учитывают результаты проведенного ЧКВ (I. Hizoh, 2017; T. Palmerini, 2012). При этом непосредственный успех вмешательства является важнейшим залогом благоприятного прогноза в лечении пациентов с острым ИМпST (T. Sabell, 2020).

Следует отметить, что оптимально восстановить коронарный кровоток при проведении ЧКВ удается не во всех случаях. Неоптимальный результат вмешательства чаще всего обусловлен развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), который определяется с частотой до 50% случаев, при использовании высокочувствительных диагностических методов (G. Kaur, 2021). При развитии этого осложнения, несмотря на успешное восстановление проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии, определяется

отсутствие адекватного кровотока на уровне тканей миокарда. Развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока характеризуется неблагоприятным прогнозом, что выражается в развитии систолической дисфункции, формировании постинфарктной аневризмы и прогрессировании сердечной недостаточности (L.R. Pantea-Rosan, 2022). Природа феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») до сих пор не имеет однозначного патофизиологического объяснения. Среди основных причин его развития выделяют дистальную микроэмболизацию, ишемическое и реперфузионное повреждение, индивидуальную предрасположенность, существовавшую ранее микрососудистую дисфункцию. Все эти факторы зачастую взаимосвязаны и характеризуются общими патогенетическими механизмами (А.А. Фролов, 2020).

Еще одной нерешенной проблемой в лечении пациентов с острым ИМпСТ является неблагоприятный отдаленный прогноз. В немногочисленных проведенных исследованиях было показано, что частота развития кардиальных осложнений у больных с острым ИМпСТ при отдаленном наблюдении (более 5 лет) составляла от 23,8% до 52,5% (К.К. Konttila, 2021; N. Watanabe, 2021). 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 (S. Addala, 2004; К.А. Fox, 2006; А. Halkin, 2005; D.A. Morrow, 2001). Отсутствие учета современных реперфузионных стратегий затрудняет исследование и анализ важных модифицируемых предикторов летального исхода. Это в свою очередь ограничивает возможности оптимизации лечения с целью повышения его эффективности.

Несмотря на то, что рекомендованные временные интервалы для применения современных реперфузионных стратегий хорошо изучены, в вопросах их практического применения имеются противоречия. В частности, при принятии решения о фармакоинвазивной стратегии в условиях города, с круглосуточно функционирующим центром ЧКВ, временная задержка до проведения эндоваскулярной реваскуляризации является не всегда очевидной (В.А. Марков, 2015). Кроме того, в большинстве проведенных исследований не учитывается влияние выбранной реперфузионной стратегии на потенциальное сокращение общего времени ишемии миокарда, основной вклад в которое вносит задержка, обусловленная поведением пациента на догоспитальном этапе (несвоевременное обращение за медицинской помощью) (С.G. Nielsen, 2017).

В последние годы было проведено большое количество исследований, посвященных проблеме развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в ходе выполнения ЧКВ. Было разработано несколько прогностических шкал, определяющих риск развития этого осложнения, предложены различные тактические подходы с целью его профилактики и лечения (J.K. Fajara, 2018; G. Kaur, 2021). При этом в вопросах эффективности различных стратегий для снижения риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») имеются значительные противоречия (R.A. Kloner, 2018). Следует отметить, что исследований, касающихся профилактического применения медикаментозных препаратов у пациентов с высоким риском развития данного осложнения ранее не проводилось. Все это диктует необходимость разработки новых подходов, направленных на снижение риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ.

**Цель исследования:** 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 фармакоинвазивной 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 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в снижении частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при проведении ЧКВ у пациентов высокого риска.

#### **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 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 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. Применение шкалы позволяет с высокой прогностической точностью определить 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 персонализированного 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 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 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 диссертационной работы представлена на рисунке 1. Для решения поставленных задач исследование было условно разделено 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 «Перспективного регистра чрескожных коронарных вмешательств», определение предикторов летального исхода, изучение роли фармакоинвазивной стратегии по результатам 5-летнего проспективного наблюдения
3 блок	Создание шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена 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 P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов при определении высокого риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)

Рисунок 1 - Структура диссертационной работы

**Объект исследования:** пациенты, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.

#### **Предметы исследования:**

1. Предикторы летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпST, подвергшихся ЧКВ.
2. Факторы, определяющие ангиографический успех ЧКВ у пациентов с острым ИМпST.
3. Эффективность различных реперфузионных стратегий в лечении острого ИМпST в среднеурбанизированном городе с круглосуточно функционирующим центром ЧКВ.
4. Предикторы летального исхода у пациентов с острым ИМпST при отдаленном наблюдении.
5. Предикторы развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в ходе проведения ЧКВ у пациентов с острым ИМпST.
6. 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 ИМпСТ, 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 гипертонии, 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 Пв/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с высоким индивидуальным риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») позволяет сократить частоту развития этого осложнения.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. 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, поскольку комплексно учитывает результаты проведенного ЧКВ.

2. 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»).

3. 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 тромболитизисе.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Превентивное применение ингибиторов гликопротеина П<sub>в</sub>/П<sub>а</sub> 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.

#### **Степень достоверности результатов**

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 современных методов статистической обработки и современных компьютерных программ. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в ходе исследования.

**Апробация материалов диссертации:** результаты, полученные в диссертационном исследовании были представлены и обсуждались на: Международном конгрессе AsiaPCR 2014 (Сингапур, 2014); Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (ТСТ) 2014» (Вашингтон, 2014); Международном конгрессе «ТСТАР», (Сеул, 2016); Международном конгрессе «EuroPCR 2016» (Париж, 2016); Российском национальном конгрессе кардиологов "Кардиология - 2016: вызовы и пути решения" (Екатеринбург, 2016); Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (ТСТ) 2016» (Вашингтон, 2016); Международном конгрессе «EuroPCR 2017» (Париж, 2016); VIII Международном конгрессе "Кардиология на перекрестке наук" совместно с XII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку 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, 2017); Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (ТСТ) 2017» (Денвер, 2017); 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, 2018); Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (ТСТ) 2018» (Сан-Диего, 2018); Международном конгрессе «Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (ТСТ) 2019» (Сан-Франциско, 2019); Третьем Всероссийском научнообразовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (онлайн) (Томск, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в лечении пациентов с острым коронарным синдромом в Уральском федеральном округе» (Тюмень, 2022); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности - открытость, единство, суверенитет» (Казань, 2022); XXIV Московском международном конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии (Москва, 2022).

#### **Личный вклад автора**

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало: планирование исследования, анализ данных литературы по теме диссертации, отбор больных для включения в

исследование, их клиническая курация или консультирование, проведение чрескожного коронарного вмешательства, наблюдение после проведения реваскуляризации и в отдаленном периоде. Автором лично проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные, ангиографические показатели больных, выполнен статистический анализ и интерпретация полученных данных. Личное 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, программа 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 выполнено лично автором.

### **Внедрение в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, 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).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, из них 25 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 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 представлена на 275 страницах 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на клинической базе Тюменского кардиологического научного центра Томского НИМЦ и включает результаты анализа нескольких последовательно проведенных исследований. Работа выполнялась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрена Локальным Этическим комитетом. Всего в исследование было включено 1789 пациентов с острым ИМпST, которым с 2005 по 2021 годы были выполнены ЧКВ.

С использованием данных 1649 последовательных пациентов, включенных в «Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST» (свидетельство о регистрации базы данных 2020621653 от 11.09.2020) в период с 2005 по 2017 годы, выполнялась разработка шкалы (бальной системы) оценки вероятности летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпST, проводился

комплексный анализ модифицируемых предикторов летального исхода, изучалась эффективность фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией в 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 10-летние результаты. Для создания шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («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 инфаркт-связанной коронарной артерии в профилактике развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым ИМпСТ при выраженном коронарном тромбозе в рамках задачи 6, были проанализированы данные 924 пациентов с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии, включенных в регистр с 2005 по 2017 годы.

Для выявления факторов, определяющих прогноз лечения пациентов с острым ИМпСТ в рамках задачи 4, использовали данные проспективного наблюдения за 5-летний период у 194 пациентов, включенных 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 194 пациентов, вошедших в «Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств», случайным образом было отобрано 25 больных для изучения состояния имплантированных стентов через 5 лет наблюдения. Всем пациентам была выполнена оптическая когерентная томография. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 145 от 29.01.2019).

Для анализа эффективности шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии в рамках задачи 5, в пилотное проспективное исследование в 2020 году было включено 40 пациентов с острым ИМпСТ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 145 от 29.01.2019).

Для определения эффективности и безопасности превентивного использования ИГ Пв/Ша у пациентов с ОИМпСТ и высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в рамках задачи 7, в пилотное проспективное исследование в 2021 году было включено 100 пациентов с острым ИМпСТ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 168 от 04.04.2021).

*Критерии включения в исследование:* длительный приступ ангинозной боли, возникший менее чем за 12 часов до поступления в стационар, подъем сегмента ST по данным ЭКГ  $\geq 1$  мм в 2 и более последовательных отведениях от конечностей и/или  $\geq 2$  мм в грудных отведениях, эндоваскулярное восстановление кровотока  $\leq 12$  часов от начала ангинозного приступа.

При проведении исследования по оценке состояния имплантированных стентов через 5 лет проспективного наблюдения использовались дополнительные критерии включения: стабильное течение ИБС, отсутствие неблагоприятных кардиальных событий, включающих в себя повторный инфаркт миокарда, тромбоз и рестеноз стента, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, либо прогрессирования сердечной недостаточности с момента включения в «Перспективный 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 нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии и изучению эффективности и безопасности превентивного использования ИГ Пв/Ша у пациентов с ОИМпСТ и высоким риском развития феномена невосстановленного

коронарного кровотока («no-reflow») использовались дополнительные критерии исключения: нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.) к моменту начала ЧКВ, острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 30 дней, либо геморрагический инсульт в анамнезе; наличие артериовенозных мальформаций, аневризм сосудов головного мозга; активное кровотечение в предшествующие 30 дней; злокачественная гипертензия в анамнезе; тяжелая травма, либо хирургическое вмешательство в предшествующие 6 недель; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии в анамнезе; наличие злокачественных новообразований.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

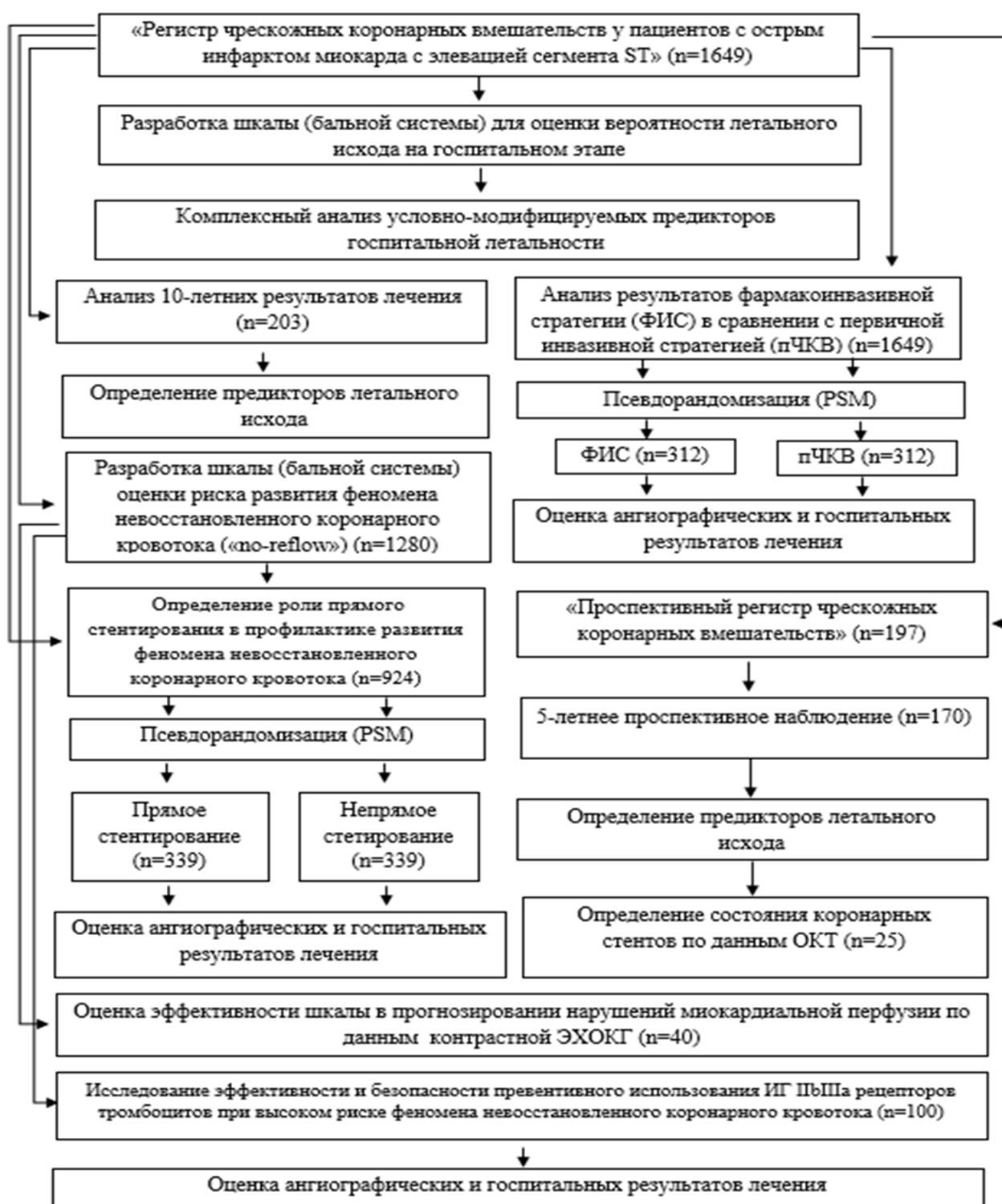


Рисунок 2 - Схема дизайна исследования

## **Перечень параметров, оцениваемых в исследовании**

### **Данные клинического обследования:**

- Опрос жалоб, установление точного времени начала болевого синдрома.
- Сбор анамнестических данных.
- Физикальное обследование: внешний осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация.

Определение антропометрических показателей на основании которых рассчитывали ИМТ по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Значения ИМТ интерпретировали 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.

### **Лабораторные данные:**

Всем пациентам на базе клиничко-диагностической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра Томского НИМЦ выполнялись рутинные методы исследования, включавшие общий анализ крови (количественное содержание и соотношение форменных элементов крови, гемоглобин), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, маркеры повреждения миокарда), липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, фракции липопротеидов), коагулограмма, группа крови и резус-фактор, анализ мочи, антитела к гепатитам В, С, реакция Вассермана и ВИЧ. Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей.

### **Данные инструментальных неинвазивных методов:**

• Данные электрокардиографии (аппарат Nihon Kohden (Япония)): анализировался сердечный ритм, внутрисердечная проводимость, локализация ишемических изменений. Исследование выполнялось в приемном отделении при поступлении пациентов в стационар. В послеоперационном периоде анализировалась динамика ЭКГ через 60-90 минут после выполнения ЧКВ.

• Данные эхокардиографии (аппарат IE-33 (Philips, США)), которая выполнялась в течение 6 часов после проведения ЧКВ и перед выпиской. Измерения параметров проводились согласно действующим рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца. 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.

• Данные миокардиальной контрастной эхокардиографии (аппарат IE-33 (Philips, США)), полученные с использованием препарата SonoVue (Bracco (Италия)). Оценку перфузии миокарда после введения эхоконтрастного препарата в дозе 2 мл проводили с использованием низкого механического индекса (МИ)  $< 0,2$ , что позволяло контрастировать полости сердца. Далее использовалась функция flash, представляющая собой кратковременную группу мощных сигналов для мгновенного разрушения ультразвуковых микропузырьков контраста, с целью визуализации пропитывания и исчезновения контрастного вещества из стенки миокарда. Оценку интенсивности эхосигнала в областях миокарда проводили по конечно-систолическому изображению левого желудочка с определением времени появления и равномерности распределения эхоконтраста в зонах интереса (миокардиальная перфузия). Перфузию считали удовлетворительной, когда акустический сигнал появлялся в интересующей области менее чем через 5 секунд после разрушения микропузырьков функцией flash. Появление сигнала позднее 5 с и неравномерное заполнение более 2 сегментов левого желудочка эхоконтрастом определяли как нарушение перфузии, что свидетельствовало о наличии феномена «no-reflow».

### **Данные инструментальных инвазивных методов:**

• Данные селективной коронароангиографии (ангиографические комплексы «Innova 4200» (General Electric, США), «Philips Integris Allura» (Голландия)), по которым определялась тяжесть поражения коронарного русла с использованием шкалы Syntax, локализация инфаркт-связанной артерии, степень коронарного тромбоза по классификации TTG (TIMI thrombus grade score).

- Данные оптической когерентной томографии (аппарат Illumen (St. Jude Medical, США)), по результатам которой определяли состояние стентированного сегмента. Визуализацию целевой артерии осуществляли при автоматической аппаратной протяжке со скоростью 20 мм/с на фоне введения в артерию контрастного вещества. Изображения поперечного сечения (срезы) анализировали с интервалом 1 мм для количественного анализа и с интервалом 0,2 мм для качественного анализа. Оптимальное состояние стентированного сегмента определяли при отсутствии непокрытых и мальпозированных страт, рестеноза (более 50% диаметра артерии), признаков неоатеросклероза, тромба.

- Данные проведенных чрескожных коронарных вмешательств по результатам которых определяли степень кровотока по артерии с использованием шкалы TIMI, интенсивность миокардиального свечения и скорость выведения рентгенконтрастного препарата из миокарда (MBG).

#### **Анализируемые показатели**

Ангиографический успех ЧКВ определяли, как восстановление коронарного кровотока TIMI 3, отсутствие пристеночных тромбов в артерии, окклюзии крупных боковых ветвей, 3-я степень миокардиального свечения по шкале MBG (myocardial blush grade).

При оценке госпитальных результатов лечения анализировали частоту летальности, частоту рецидива ИМ, тромбоза стента и развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Феномен невосстановленного коронарного кровотока определялся как отсутствие перфузии миокарда (MBG 0 - 2 и/или кровотоков менее TIMI 3) после восстановления проходимости инфаркт-связанной КА. Кроме того, оценивали комбинированный показатель - развитие основных неблагоприятных кардиальных осложнений (MACE - Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events), включающий смерть, повторный нефатальный ИМ, повторное ЧКВ, рестеноз и/или тромбоз стента, коронарное шунтирование (КШ).

При анализе 5- и 10-летних результатов оценивали общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту развития повторного ИМ, повторной реваскуляризации (повторное ЧКВ и/или КШ в случае, если эти вмешательства не были запланированы при выписке), рестенозов и тромбозов ранее имплантированных стентов, а также частоту развития инсультов. Кроме того, оценивали комбинированную конечную точку - развитие основных неблагоприятных кардиальных и сосудисто-мозговых осложнений (MACCE — Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events), включающий смерть, повторный нефатальный ИМ, повторное ЧКВ, рестеноз и/или тромбоз стента, коронарное шунтирование (КШ), инсульт. Также рассчитывали количество пациентов, у которых полная реваскуляризация коронарного русла за период наблюдения не была выполнена. Состояние неполной реваскуляризации коронарного русла констатировали при наличии стеноза более 50% от диаметра и/или окклюзии хотя бы одной из эпикардиальных КА диаметром более 1,5 мм.

У всех пациентов рассчитывали общее время ишемии миокарда. У пациентов, которым были выполнены первичные ЧКВ, общее время ишемии миокарда рассчитывали как временной интервал от начала болевого синдрома до проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную артерию. У пациентов, у которых применяли фармакоинвазивную стратегию, общее время ишемии миокарда определяли как временной интервал от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата. В случае неэффективности ТЛТ либо при наличии признаков реперфузии, но сохранении полной тромботической окклюзии, инфаркт-связанной КА по данным коронарографии, общее время ишемии миокарда рассчитывали, как при первичных ЧКВ. В структуре общего времени ишемии миокарда анализировали такие показатели, как время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до реканализации артерии (время «дверь - баллон»), в случае проведения ТЛТ - время от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата.

**Статистическую обработку данных** выполняли с использованием пакетов статистических программ SPSS, версия 21.0 (SPSS Inc.), R4.2 (Vienna), Statistica ScoreCard, STATA, версия 13.0. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения

(M±SD) при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. При сопоставлении количественных переменных при нормальном распределении использовали критерий t Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При разработке шкалы (бальной системы) для оценки вероятности летального исхода на госпитальном этапе применяли бинарную логистическую регрессию. Индивидуальный балл для каждой переменной был рассчитан на основе ее коэффициента регрессии ( $\beta$ -коэффициент) на последнем этапе модели множественной логистической регрессии. При сравнении трех групп в зависимости от распределения количественных данных для сравнения групп использовали дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Краскела – Уоллиса. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, применяя поправку Бонферрони. Для определения предикторов летальности за период наблюдения использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Выживаемость оценивали по методу Каплана - Мейера с использованием F-критерия Кокса и логарифмического рангового критерия (log-rank test). Для достижения сопоставимости групп и исключения вероятности систематической ошибки при оценке влияния фармакоинвазивной стратегии на частоту развития неблагоприятных событий на госпитальном этапе и оценке влияния стратегии прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии на частоту развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») применяли метод псевдорандомизации (англ. Propensity Score Matching, сопоставление индексов склонности).

Для создания шкалы (бальной системы) оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при проведении ЧКВ была использована методика оценки кредитного риска.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **Разработка шкалы (бальной системы) для оценки вероятности летального исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на госпитальном этапе**

Для создания прогностической шкалы были использованы данные 1649 последовательных больных, вошедших в «Регистр чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST». В обучающую выборку случайным образом были включены 1150 (70%) пациентов, в тестовую - 499 (30%) больных.

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. Среди них: возраст  $\geq 65$  лет, женский пол, курение, ИБС в анамнезе, ХБП в анамнезе, ИМ в анамнезе, передняя локализация ИМ, полная АВ-блокада, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip, общее время ишемии миокарда  $\geq 180$  минут, прямая госпитализация в ЧКВ-центр, количество баллов по шкале Syntax  $\geq 16$ , неуспешное ЧКВ, прямое стентирование инфаркт-связанной артерии, использование стентов с антипролиферативным покрытием, гипергликемия при поступлении ( $\geq 7,78$  ммоль/л у пациентов без сахарного диабета;  $\geq 14,35$  ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе.), содержание нейтрофилов  $\geq 8,18 \cdot 10^9$ /л, уровень гемоглобина  $> 140$  г/л. В таблице 1 представлены независимые предикторы летального исхода, определенные по результатам мультивариантного анализа. Индивидуальный балл для каждого предиктора был рассчитан на основе ее коэффициента регрессии ( $\beta$ -коэффициент) на последнем этапе модели логистической регрессии.

Таблица 1 - Независимые предикторы госпитальной летальности и рассчитанные скоринговые баллы

Параметр		ОШ	p	β-коэффициент	Скоринговый балл
Возраст, лет	≥ 65	5,73 (2,76-11,9)	<0,001	1,746	4
	< 65	-	-	-	0
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	III-IV	9,32 (4,45-19,6)	<0,001	2,233	5
	I-II	-	-	-	0
Общее время ишемии миокарда, минуты	≥ 180	4,07 (1,48-11,2)	0,006	1,403	3
	< 180	-	-	-	0
Передняя локализация инфаркта миокарда	да	2,32 (1,17-4,58)	0,015	0,842	2
	нет	-	-	-	0
Неуспешное ЧКВ	да	4,87 (2,27-10,5)	<0,001	1,584	4
	нет	-	-	-	0
Количество баллов по шкале SYNTAX	≥ 16	3,03 (1,55-5,93)	0,001	1,109	3
	< 16	-	-	-	0
Гипергликемия при поступлении	да	2,31 (1,15-4,66)	0,019	0,838	2
	нет	-	-	-	0

По результатам мультивариантного анализа было определено 7 независимых предикторов госпитальной летальности. Среди них возраст  $\geq 65$  лет, острая сердечная недостаточность по Killip III-IV, общее время ишемии миокарда  $\geq 180$  минут, передняя локализация инфаркта миокарда, неуспешное ЧКВ, количество баллов по шкале SYNTAX  $\geq 16$ , уровень гликемии при поступлении  $\geq 7,78$  ммоль/л для пациентов без СД в анамнезе и  $\geq 14,35$  ммоль/л для пациентов с СД в анамнезе. Бальная система (шкала) ранжирована от 0 до 23 баллов. Уровень отсечения суммы индивидуальных баллов был установлен равный 10: до 10 баллов – низкая вероятность госпитальной летальности,  $\geq 10$  баллов – высокая вероятность госпитальной летальности. Бальная система (шкала) была валидизирована на тестовой выборке. В обучающей выборке чувствительность составила 81%, специфичность 80,6%, площадь под кривой (AUC) составила 0,902 (95% ДИ 0,87-0,94). В тестовой выборке чувствительность составила 96,2%, специфичность 83,3%, площадь под кривой (AUC) 0,924 (95% ДИ 0,87-0,98) (Рисунок 3).

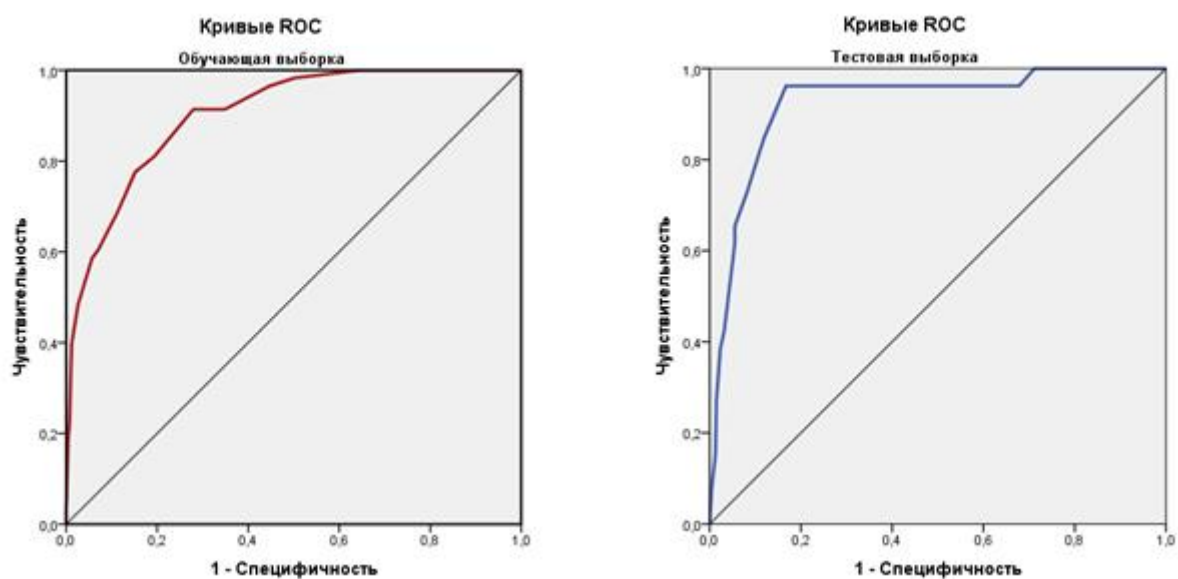


Рисунок 3 - ROC-анализ в обучающей и тестовой выборках

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 пациентам были присвоены соответствующие баллы и построены ROC-кривые (Рисунок 4).

По результатам анализа площадь под кривой (AUC) для шкалы GRACE 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).

Таким образом, наиболее распространенные на сегодняшний день прогностические шкалы, такие как GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI обладают очень хорошей дискриминационной способностью согласно экспертной шкале значений AUC в отношении прогнозирования летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с острым ИМпСТ. Площадь под ROC-кривой для разработанной в настоящем исследовании шкалы (бальной системы) в обучающей и тестовой выборках составила  $>0,9$ , что соответствует отличному качеству модели.

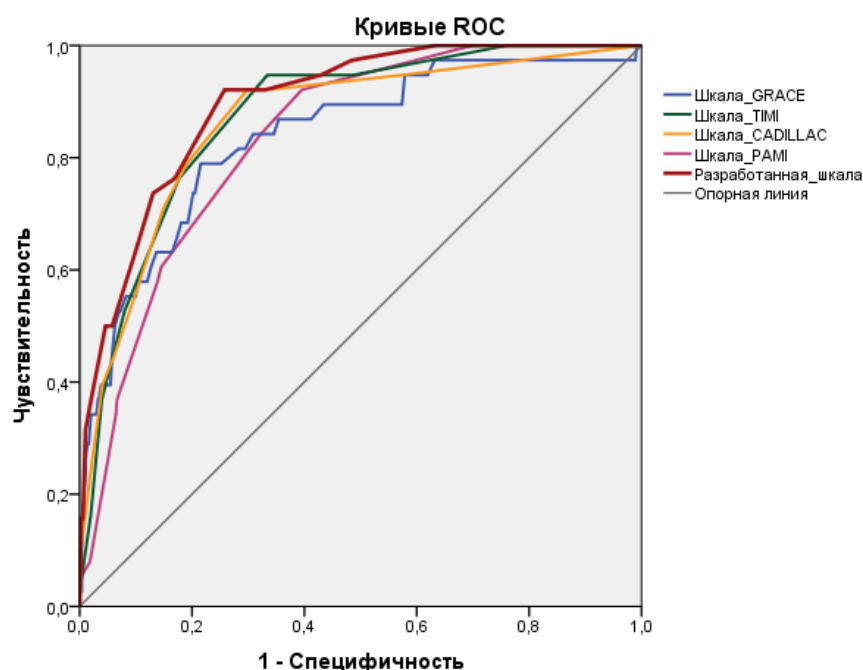


Рисунок 4 - ROC-кривые разработанной шкалы и шкал GRACE, TIMI, CADILLAC, PAMI

### Результаты комплексной оценки модифицируемых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

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

#### *Общее время ишемии миокарда*

С целью изучения влияния общего времени ишемии миокарда на госпитальные результаты лечения пациентов с острым ИМпСТ, были определены пороговые значения данного показателя, ассоциирующиеся с увеличением госпитальной летальности. Для этого различные временные интервалы от начала болевого синдрома до реваскуляризации оценивали по рассчитанным с помощью бинарной логистической регрессии отношениям шансов летального исхода. Результаты анализа представлены на рисунке 5.

Наименьший достигнутый уровень статистической значимости, ассоциирующийся со снижением госпитальной летальности, определялся при общем времени ишемии миокарда от 0 до 180 минут. При этом увеличение общего времени ишемии миокарда более 360 минут ассоциировалось со статистически значимым увеличением госпитальной летальности.

Учитывая полученные результаты для комплексной оценки влияния общего времени ишемии миокарда на показатели летальности были сформированы 3 группы пациентов. Первую группу составили больные, у которых общее время ишемии миокарда не превышало 180 минут, вторую – от 180 до 360 минут, третью – более 360 минут.

По результатам анализа наибольшее количество пациентов (604 (36,6%)) определялось в первой группе пациентов, с общим временем ишемии миокарда менее 180 минут. При этом вторую (от 180 до 360 минут) и третью (более 360 минут) группы составили 531 (32,2%) и 514 (31,2%) пациентов соответственно.

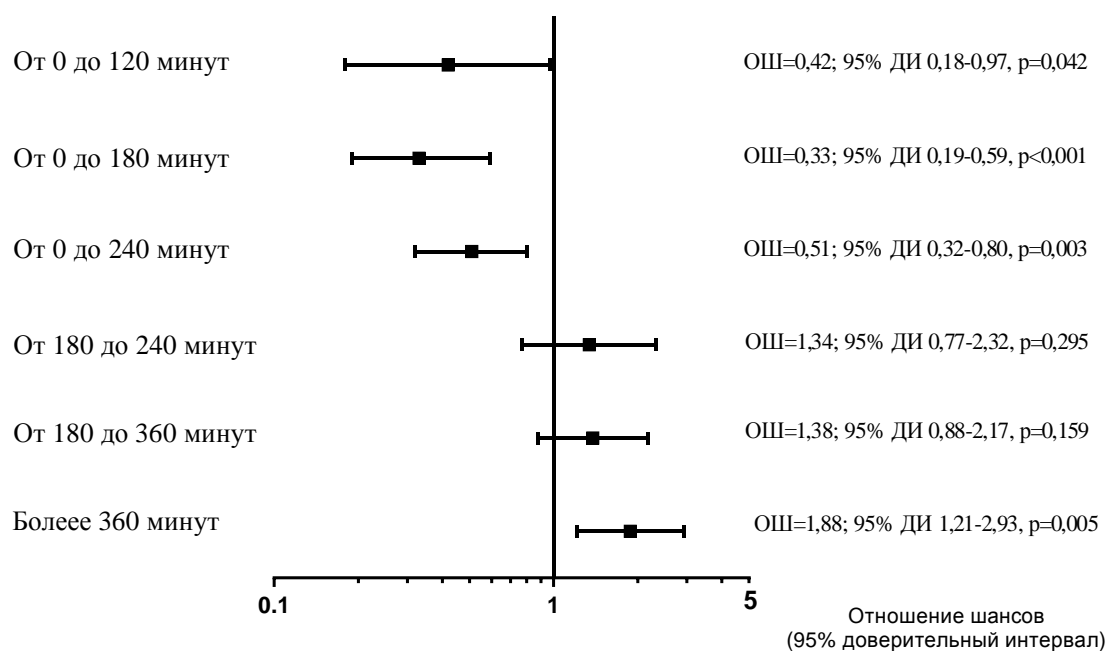


Рисунок 5 - Взаимосвязь различных интервалов времени от начала болевого синдрома до реваскуляризации и госпитальной летальности

При анализе клинической характеристики было выявлено, что пациенты в группах с меньшим временем ишемии миокарда пациенты были моложе ( $57,8 \pm 10,6$  года – 1 группа,  $59,5 \pm 10,6$  года – 2 группа,  $61,8 \pm 12$  лет – 3 группа;  $r_{I-II} = 0,021$ ,  $r_{I-III} < 0,001$ ,  $r_{II-III} = 0,012$ ). В первой группе пациентов в сравнении со второй и третьей группами чаще встречались мужчины (81,1% - 1 группа, 69% – 2 группа, 68,9% - 3 группа;  $r_{I-II} < 0,001$ ,  $r_{I-III} < 0,001$ ,  $r_{II-III} = 1,000$ ). Между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте ожирения, уровню гликемии, частоте кардиогенного шока при поступлении, реваскуляризации в анамнезе, частоте ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии в анамнезе. При анализе ангиографической характеристики не было выявлено статистически значимых различий по локализации инфаркт-связанной артерии. В первой группе пациентов количество баллов по шкале Syntax было статистически значимо выше в сравнении с третьей группой ( $13,5 \pm 8,3$  – 1 группа,  $14,3 \pm 8,1$  – 2 группа,  $15,0 \pm 9$  – 3 группа;  $r_{I-II} = 0,183$ ,  $r_{I-III} = 0,048$ ,  $r_{II-III} = 1,000$ ). Также в первой группе пациентов в сравнении со второй и третьей группами, реже определялся выраженный тромбоз инфаркт-связанной артерии (ТТГ 4-5) (51,9% - 1 группа, 68,4% - 2 группа, 71% - 3 группа;  $r_{I-II} < 0,001$ ,  $r_{I-III} < 0,001$ ,  $r_{II-III} = 1,000$ ), чаще выполнялся догоспитальный тромболизис (29,4% - 1 группа, 15,2% - 2 группа, 11,3% - 3 группа;  $r_{I-II} < 0,001$ ,  $r_{I-III} < 0,001$ ,  $r_{II-III} = 0,219$ ).

Госпитальные результаты лечения, по которым определялись статистически значимые межгрупповые различия представлены в таблице 2.

Таблица 2 - 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
Ангиографический успех	567 (94)	486 (91,4)	451 (87,7)	$P_{I-II}=0,147$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=0,213$
Развитие феномена «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)	$P_{I-II}=0,501$ $P_{I-III}=0,165$ $P_{II-III}=1,000$
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	25 (4,1)	39 (7,3)	49 (9,5)	$P_{I-II}=0,060$ $P_{I-III}<0,001$ $P_{II-III}=0,600$
Разрыв миокарда	-	8 (1,5)	6 (1,2)	$P_{I-II}=0,006$ $P_{I-III}=0,027$ $P_{II-III}=1,000$
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]	$P_{I-II}=0,141$ $P_{I-III}=0,045$ $P_{II-III}=1,000$

Было выявлено, что ангиографический успех в первой группе больных достигался чаще в сравнении с третьей группой. Развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») чаще определялось в третьей группе больных в сравнении со второй и первой группами. Летальность в первой группе пациентов была ниже в сравнении со второй и третьей группами. Между группами не было выявлено различий по частоте тромбоза стента, рецидива инфаркта миокарда, инсульта, осложнений места пункции. Основные неблагоприятные кардиальные события (МАСЕ) чаще развивались в первой группе пациентов, в сравнении с третьей группой. У пациентов первой группы реже развивалась аневризма левого желудочка, определялся разрыв миокарда левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка была выше в первой группе пациентов в сравнении со второй и третьей группами. Размер асинергии миокарда левого желудочка в первой группе больных был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами третьей группы.

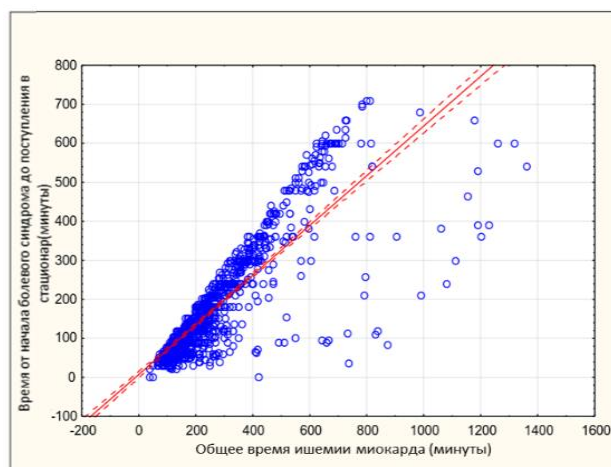
С использованием унивариантного анализа было оценено 123 клинических, ангиографических и лабораторных показателя, потенциально связанных с развитием основных неблагоприятных кардиальных событий МАСЕ. Далее по результатам унивариантного анализа в мультивариантную модель бинарной логистической регрессии было включено 19 показателей. Среди них: возраст, женский пол, курение, ИБС в анамнезе, ХБП в анамнезе, ИМ в анамнезе, передняя локализация ИМ, полная АВ-блокада, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip, общее время ишемии миокарда  $\geq 180$  минут, количество баллов по шкале Syntax, неуспешное ЧКВ, прямое стентирование инфаркт-связанной артерии, использование стентов с антипролиферативным

покрытием, уровень глюкозы при поступлении, содержание нейтрофилов, уровень гемоглобина. Результаты мультивариантного анализа представлены в таблице 3.

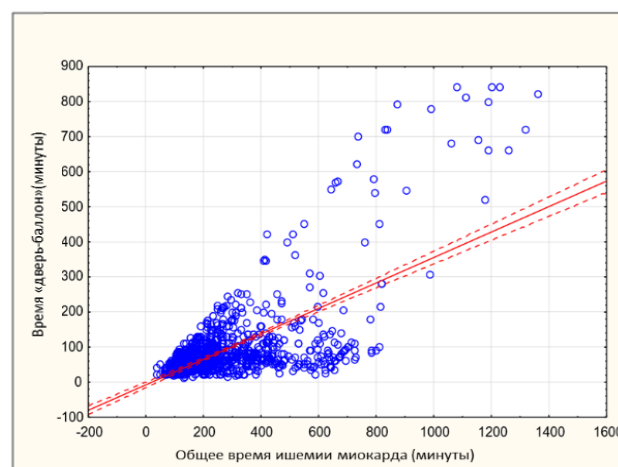
Таблица 3 - Результаты мультивариантного анализа

Фактор	Мультивариантный анализ	
	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Возраст, лет	1,06 (1,03-1,08)	<0,001
Передняя локализация инфаркта миокарда	1,96 (1,22-3,14)	0,005
Фибрилляция желудочков	5,45 (2,92-10,2)	<0,001
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	3,60 (1,99-6,53)	<0,001
Общее время ишемии миокарда $\geq 180$ минут	1,82 (1,03-3,23)	0,040
Количество баллов по шкале SYNTAX	1,04 (1,01-0,06)	0,006
Неуспешное ЧКВ*	5,69 (3,31-9,78)	<0,001
Содержание нейтрофилов, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,11 (1,04-1,18)	0,003
Уровень гемоглобина, г/л	0,98 (0,97-0,995)	0,007

По результатам мультивариантного анализа было определено 9 независимых предикторов развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) на госпитальном этапе. При этом общее время ишемии миокарда более 180 минут являлось независимым предиктором развития событий MACE на госпитальном этапе. По результатам корреляционного анализа (рисунок 6А) была выявлена сильная прямая корреляционная связь между общим временем ишемии миокарда и временем от начала болевого синдрома до поступления в стационар ( $r=0,759$ ;  $p<0,001$ ). При этом между общим временем ишемии миокарда и временем «дверь-баллон» (рисунок 6Б) определялась слабая корреляционная связь ( $r=0,264$ ;  $p<0,001$ ).



А



Б

Рисунок 6 - Результаты корреляционного анализа общего времени ишемии миокарда и времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар (А); общего времени ишемии миокарда и времени «дверь-баллон» (Б)

С учетом выявленных пороговых значений общего времени ишемии миокарда, было изучено влияние времени от поступления в стационар до реканализации инфаркт-связанной артерии («дверь-баллон») в зависимости от времени догоспитальной задержки. Для этого в анализ было включено 1333 пациента, у которых выполнялись первичные ЧКВ. Первую группу составили 574 (43,1%) пациентов у которых время от начала болевого синдрома до поступления в стационар было  $\leq 120$  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» (более 60 минут, либо  $\leq 60$  минут).

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. В группе с догоспитальной задержкой  $\leq 120$  минут, при увеличении времени «дверь-баллон» более 60 минут, чаще определялись пациенты с кардиогенным шоком (2,9% против 7,5%,  $p=0,011$ ). Больные в группе с длительностью догоспитальной задержки  $> 120$  минут и временем «дверь-баллон»  $\leq 60$  минут были моложе ( $59,9 \pm 12,2$  года против  $62,2 \pm 12,2$  года,  $p=0,02$ ), у них чаще диагностировался класс острой сердечной недостаточности I по Killip (91,6% против 87,1%,  $p=0,049$ ). Группы были сопоставимы по основным ангиографическим характеристикам. У пациентов всех групп инфаркт-связанной чаще являлась передняя межжелудочковая артерия. В группе с длительностью догоспитальной задержки  $> 120$  минут и временем «дверь-баллон»  $\leq 60$  минут правая коронарная артерия чаще являлась инфаркт-связанной в сравнении с пациентами, где время «дверь-баллон» было  $> 60$  минут (41,7% против 34%,  $p=0,028$ ). В группе с длительностью догоспитальной задержки  $\leq 120$  минут и временем «дверь-баллон»  $> 60$  минут чаще выполнялась баллонная предилатация перед стентированием (51% против 42,5%,  $p=0,044$ ). Госпитальные результаты лечения пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Госпитальные результаты лечения пациентов при различных значениях времени «дверь-баллон» в зависимости от длительности догоспитальной задержки

Показатели	Длительность догоспитальной задержки $\leq 120$ минут (n=574)		p	Длительность догоспитальной задержки $> 120$ минут (n=759)		p
	Время «дверь-баллон» $\leq 60$ минут (n=309)	Время «дверь-баллон» $> 60$ минут (n=265)		Время «дверь-баллон» $\leq 60$ минут (n=333)	Время «дверь-баллон» $> 60$ минут (n=426)	
	Количество госпитализации дней	11 [10;14]		11 [10;13]	0,514	
Ангиографический успех	292 (94,5)	232 (87,5)	<b>0,003</b>	296 (88,9)	367 (86,2)	0,260
Феномен невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)	12 (3,9)	25 (9,4)	<b>0,007</b>	22 (6,6)	41 (9,6)	0,135
Летальность	4 (1,3)	18 (6,8)	<b>0,001</b>	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)	<b>0,008</b>	25 (7,5)	39 (9,2)	0,418
Острая постинфарктная аневризма	13 (4,2)	21 (7,9)	0,060	26 (7,8)	31 (7,3)	0,783
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]	<b>0,038</b>	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

Было выявлено, что у пациентов с длительностью догоспитальной задержки до 120 минут, при времени «дверь-баллон» до 60 минут частота летальности и развития основных неблагоприятных кардиальных событий (МАСЕ), были статистически значимо ниже в сравнении с пациентами, где время «дверь-баллон» превышало 60 минут. Также у этих пациентов фракция выброса левого желудочка при выписке была статистически значимо выше, определялись тенденции к снижению частоты развития острой постинфарктной аневризмы, разрыва миокарда. Ангиографический успех статистически значимо чаще определялся у

пациентов с общим временем ишемии миокарда менее 120 минут и временем «дверь-баллон» менее 60 минут, при этом феномен невосстановленного коронарного кровотока («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.

Полученные различия по большинству показателей также сохранялись при исключении из анализа пациентов с кардиогенным шоком (таблица 5).

Таблица 5 - Госпитальные результаты лечения пациентов без кардиогенного шока при различных значениях времени «дверь-баллон» и длительности догоспитальной задержки  $\leq 120$  минут

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

#### *Гипергликемия*

В ходе комплексной оценки модифицируемых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST было проанализировано влияние наличия СД в анамнезе и уровня гликемии при поступлении на результаты лечения пациентов с острым ИМпСТ.

Для изучения влияния СД на результаты ЧКВ пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 295 (18,0%) пациентов с СД в анамнезе. Группу сравнения составили 1354 (82%) больных без СД в анамнезе.

У 1647 (99,9%) больных пациентов при поступлении в стационар был определен уровень глюкозы в плазме венозной крови. С использованием ROC- анализа у пациентов были рассчитаны оптимальные пороговые значения гликемии. При этом они рассчитывались отдельно для пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета в анамнезе. В результате гипергликемия определялась при уровне глюкозы в плазме крови на момент поступления  $\geq 7,78$  ммоль/л у пациентов без сахарного диабета в анамнезе и  $\geq 14,35$  ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. В зависимости от наличия гипергликемии все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 664 пациента с гипергликемией, группу сравнения составили 983 больных без гипергликемии.

При анализе клинической и ангиографической характеристик было выявлено, что пациенты с СД в анамнезе, как и пациенты с гипергликемией были старше, среди них было больше женщин, чаще определялись сопутствующие хронические заболевания. У пациентов с гипергликемией класс острой сердечной недостаточности был тяжелее, в том числе за счет больных с кардиогенным шоком (7,1% против 1,3%,  $p < 0,001$ ). При этом в группе пациентов с СД не определялось различий по тяжести острой сердечной недостаточности. У пациентов с гипергликемией статистически значимо чаще определялись жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма (15,5% против 5,8%,  $p < 0,001$ ), фибрилляция предсердий (9,5% против 5,7%,  $p < 0,001$ ), развитие полной атрио-вентрикулярной блокады (5,6% против 1,7%,  $p < 0,001$ ). У пациентов с СД определялось увеличение общего времени ишемии миокарда (255 [165;595] минут против 218,5 [140;420] минут,  $p = 0,001$ ), преимущественно за счет догоспитальной задержки (150 [90;280] минут против 120,5 [84,3;230] минут,  $p = 0,002$ ). Результаты лечения представлены в таблице 6.

При анализе госпитальных результатов у пациентов с СД в сравнении с больными без СД в анамнезе, не было выявлено статистически значимых различий по частоте госпитальной

летальности, тромбоза стента, и комбинированному показателю MACE. Также между этими группами не определялось различий по частоте ангиографического успеха, развитию феномена «no-reflow». У пациентов с СД имелась тенденция к увеличению продолжительности госпитализации, статистически значимо чаще за время пребывания в стационаре определялся рецидив ИМ, фракция выброса левого желудочка при выписке 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 невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Кроме того у больных с гипергликемией определялось увеличение количества дней госпитализации, в 4 раза чаще определялся разрыв миокарда. Фракция выброса ЛЖ была ниже, а размер асинергии миокарда ЛЖ статистически значимо выше у пациентов с гипергликемией.

Таблица 6 - Госпитальные результаты лечения в зависимости от наличия сахарного диабета и гликемии

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом (n=295)	Пациенты без сахарного диабета (n=1354)	p	Пациенты с гипергликемией (n=664)	Пациенты без гипергликемии (n=983)	p
Количество дней госпитализации	13,5±10,7	12,1±6,0	0,052	13,0±7,2	12,0±7,3	<b>0,001</b>
Ангиографический успех	272 (92,2)	1227 (90,6)	0,392	582 (87,7)	910 (92,6)	<b>0,001</b>
Феномен «no-reflow»	21 (7,1)	81 (6,0)	0,463	64 (9,6)	44 (4,5)	<b>&lt;0,001</b>
Летальность	16 (5,4)	68 (5,0)	0,776	58 (8,7)	26 (2,6)	<b>&lt;0,001</b>
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)	<b>0,046</b>	15 (2,3)	17 (1,7)	0,445
MACE (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	26 (8,8)	87 (6,4)	0,141	71 (10,7)	42 (4,3)	<b>&lt;0,001</b>
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)	<b>0,017</b>
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]	<b>0,045</b>	46 [41;50]	47 [45;51]	<b>&lt;0,001</b>
Размер асинергии ЛЖ, %	28,7±10,5	28,7±11,2	0,949	29,9±11,4	27,9±10,8	<b>0,002</b>

После разделения всех пациентов на квартили по уровню гликемии при поступлении, было выявлено прогрессивное увеличение госпитальной летальности и частоты развития событий MACE в зависимости от уровня гликемии (рисунки 7 и 8) вне зависимости от наличия СД.

#### *Выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV)*

Выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV) определялась у 109 (6,6%) пациентов. С использованием бинарной логистической регрессии были проанализированы клинически, ангиографически и лабораторные показатели, потенциально связанные с развитием выраженной острой сердечной недостаточности (Killip III-IV). Далее по результатам унивариантного анализа в мультивариантную модель бинарной логистической регрессии было включено 13 показателей. Среди них: возраст, ИБС в анамнезе, ИМ в анамнезе, уровень глюкозы при поступлении, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, время «дверь-баллон», общее время ишемии миокарда, прямая госпитализация в ЧКВ-центр, поражение ствола ЛКА, количество баллов по шкале SYNTAX,

степень коронарного тромбоза TTG 4-5. Результаты мультивариантного анализа представлены в таблице 7.

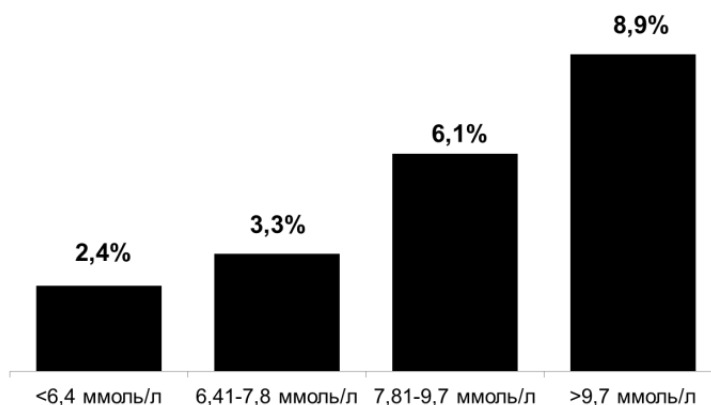


Рисунок 7 - Взаимосвязь уровня гликемии при поступлении и госпитальной летальности среди всех пациентов

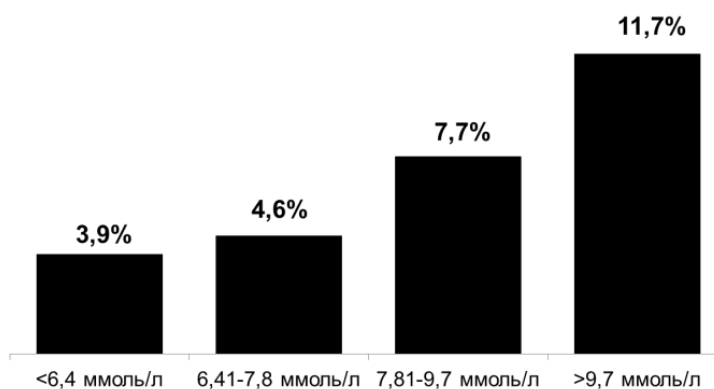


Рисунок 8 - Взаимосвязь уровня гликемии при поступлении и развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) среди всех пациентов

Таблица 7 - Факторы, ассоциирующиеся с выраженной острой сердечной недостаточностью (Killip III-IV) пациентов с острым ИМпST

Показатель	Мультивариантный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	1,09 (1,04;1,14)	<0,001
Фибрилляция желудочков	4,27 (2,64;6,91)	<0,001
Полная атриовентрикулярная блокада	8,63 (4,37;17,04)	<0,001
Время «дверь-баллон», мин	1,001 (1,001-1,002)	<0,001
Количество баллов по шкале SYNTAX	1,05 (1,02;1,07)	<0,001

Таким образом факторами, ассоциирующимися с выраженной острой сердечной недостаточностью (III-IV по Killip) являлись: уровень гликемии при поступлении, развитие фибрилляции желудочков, полная атриовентрикулярная блокада, увеличение времени «дверь-баллон», увеличение количества баллов по шкале SYNTAX.

#### *Неуспешное ЧКВ*

Неуспешные ЧКВ определялись у 162 (9,8%) пациентов. Основные причины неуспешных ЧКВ представлены в таблице 8. Согласно полученным данным, основной причиной неуспешного ЧКВ являлось развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). При этом в 14 (8,6%) случаях после проведения стентирования, одновременно определялось развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») и формирование пристеночного тромба в стентированном сегменте.

Таблица 8 - Причины неуспешных чрескожных коронарных вмешательств

Показатель	абс.	%
Невозможность визуализации коронарного русла	3	1,9
Невозможность проведения инструментов	14	8,6
Развитие феномена «no-reflow»	114	70,4
Наличие пристеночного тромба в стентированном сегменте, либо крупной (диаметр $\geq 2$ мм) боковой ветви	38	23,5
Тромботическая эмболизация дистального русла, либо крупной (диаметр $\geq 2$ 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

У 35 (21,6%) пациентов развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («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.

Госпитальные результаты при неуспешном ЧКВ представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Госпитальные результаты лечения пациентов с острым ИМпСТ 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
Рецидив ИМ	8 (4,9)	24 (1,6)	0,010
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	45 (27,8)	68 (4,6)	<0,001
Острая постинфарктная аневризма	20 (12,3)	85 (5,7)	0,001
Разрыв миокарда	7 (4,3)	7 (0,5)	<0,001
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	44 [39;50]	47 [42;51]	<0,001
Размер асинергии ЛЖ	31,2 $\pm$ 11,1	28,5 $\pm$ 11,0	0,004

При неуспешном ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ увеличивалась продолжительность госпитализации. Также статистически значимо выше была частота летальности, развития рецидива ИМ и основных неблагоприятных событий МАСЕ. 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.

Для определения предикторов неуспешного ЧКВ с использованием бинарной логистической регрессии были проанализированы клинические, ангиографические и лабораторных переменные. По результатам унивариатного анализа в мультивариантную модель регрессии было включено 15 показателей: возраст, курение, ИБС в анамнезе, уровень глюкозы при поступлении, хроническая болезнь почек, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip, общее время ишемии миокарда, инфаркт-связанное поражение ствола ЛКА, количество баллов по шкале Syntax, степень коронарного тромбоза TTG 4-5, прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, тромболитическая терапия на догоспитальном этапе. Результаты мультивариантного анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Предикторы неуспешного ЧКВ у пациентов с острым ИМпСТ

Показатель	Мультивариантный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,03 (1,02;1,05)	<0,001
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	4,21 (2,46; 7,20)	<0,001
Общее время ишемии миокарда, минуты	1,001 (1,00;1,001)	0,016
Инфаркт-связанное поражение ствола ЛКА	4,04 (1,06; 15,45)	0,041
Степень коронарного тромбоза ТТГ 4-5	2,78 (1,54; 5,02)	0,001
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии	0,47 (0,29-0,75)	0,001

По результатам анализа предикторами неуспешного ЧКВ являлись: возраст, выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV), увеличение общего времени ишемии миокарда, инфаркт-связанное поражение ствола ЛКА, степень коронарного тромбоза ТТГ 4-5. При этом единственным фактором, ассоциирующимся с увеличением частоты ангиографического успеха ЧКВ являлось проведение прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии.

#### **Факторы, определяющие прогноз лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при отдаленном наблюдении**

*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 «Прспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств», результаты лечения за 5-летний период наблюдения были оценены у 170 (87,6%) пациентов.

Госпитальные результаты лечения, а также результаты через 1 и 5 лет наблюдения представлены в таблице 11. Медианное значение продолжительности наблюдения составило 365 [350;365] дней и 62 [59,8;65] месяца соответственно.

Таблица 11 - Госпитальные результаты лечения и результаты 1-летнего и 5-летнего наблюдения

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 стенте	-	-	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
События МАССЕ*	12	7,1	29	17,1	62	36,4
Неполная реваскуляризация коронарного русла	71	41,8	64	37,6	54	31,8

Примечание: \* смерть, повторный инфаркт миокарда, рестеноз и/или тромбоз стента, инсульт.

При анализе результатов лечения было определено, что частота смерти от всех причин по результатам 5-летнего наблюдения увеличилась вдвое в сравнении с результатами 1-летнего

наблюдения. Необходимо отметить, что в 73,5% случаев смерть наступила от сердечно-сосудистых причин. За период наблюдения у каждого десятого пациента определялся рестеноз в стенте, по поводу чего выполнялась повторная реваскуляризация, либо проводилось коронарное шунтирование. У каждого третьего пациента за пятилетний период наблюдения определялось развитие основных неблагоприятных кардио-церебральных событий (МАССЕ), которые включали в себя смерть, повторный инфаркт миокарда, рестеноз и/или тромбоз стента, инсульт. При этом по результатам наблюдения у 31,8% пациентов не была достигнута полная реваскуляризация миокарда.

Для определения факторов, ассоциирующихся со смертностью по результатам 5-летнего наблюдения с использованием унивариантного анализа были проанализированы клинические, лабораторные и ангиографические показатели. В таблице 12 представлены результаты унивариантного и мультивариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

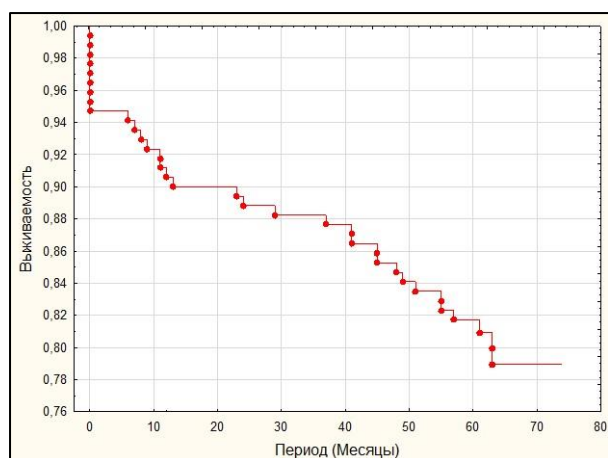
По результатам мультивариантного анализа предикторами летального исхода по данным 5-летнего наблюдения явились возраст, фракция выброса левого желудочка при выписке из стационара и неуспешное ЧКВ.

Таблица 12 - Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на смертность по данным 5-летнего наблюдения

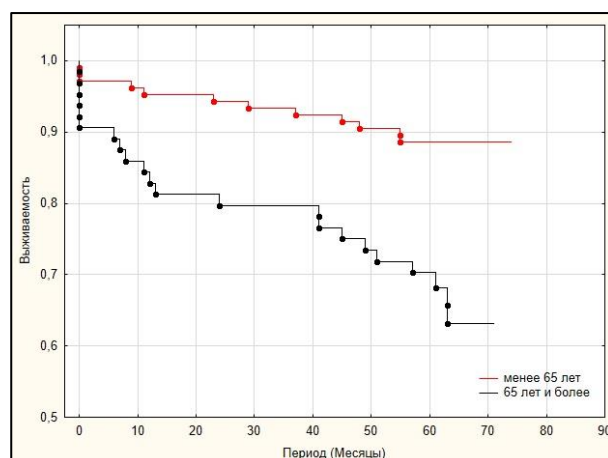
Показатель	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,06 (1,03-1,09)	0,001	1,06 (1,03-1,10)	0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,99 (0,98-1,00)	0,086	-	-
Содержание эритроцитов в плазме крови, 10 <sup>12</sup> /л	0,99 (0,98-1,00)	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	-	-

В конце периода наблюдения общая кумулятивная выживаемость составила 79% (рисунок 9А). Кумулятивная выживаемость в группе пациентов возрастом менее 65 лет составила 88,6%, в то время как в группе 65 лет и старше – 63,1% (Log-Rank Test=-3,61, p<0,001) (рисунок 9Б). Кумулятивная выживаемость в группе пациентов с сохранной ФВ ЛЖ составила 87,3%, в группе с промежуточной ФВ ЛЖ – 82,3%, в группе с низкой ФВ ЛЖ – 56,5% (рисунок 9В). При этом между группами пациентов с сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ по показателю кумулятивной выживаемости не было выявлено статистически значимых различий (Log-Rank Test=-0,85, p=1,182). В то же время у пациентов с низкой ФВ показатель кумулятивной выживаемости был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с промежуточной ФВ (Log-Rank Test=-2,75, p=0,018) и сохраненной ФВ ЛЖ (Log-Rank Test=-3,16, p=0,005). Также следует отметить, что у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка первый летальный случай был отмечен только через 11 месяцев наблюдения. Кумулятивная выживаемость пациентов после успешного ЧКВ составила 83,4%, после неуспешного ЧКВ – 55,6% (Log-Rank Test=-3,62, p<0,001) (рисунок 9Г).

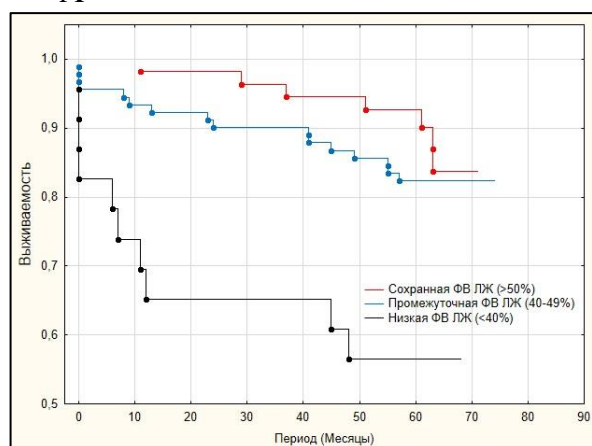
Также была проанализирована динамика фракции выброса левого желудочка за период наблюдения (рисунок 10). Было определено, что в группе с низкой фракцией выброса ЛЖ при выписке (<40%), ее восстановление до значений >50% определялось лишь в 8,7% случаев. При этом в группе пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (40-49%), ее восстановление до значений >50% определялось в 76,3% случаев.



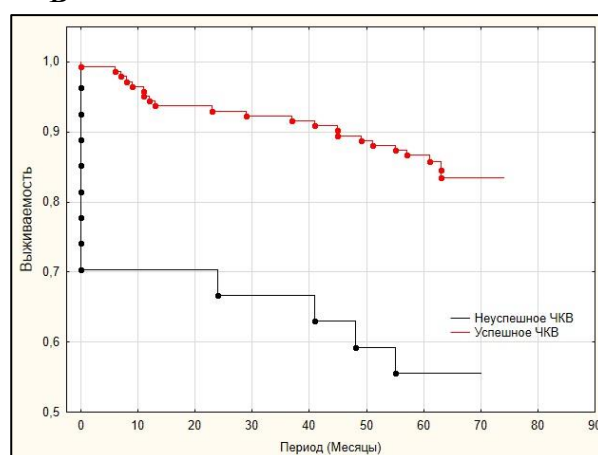
А



Б



В



Г

Рисунок 9 - 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

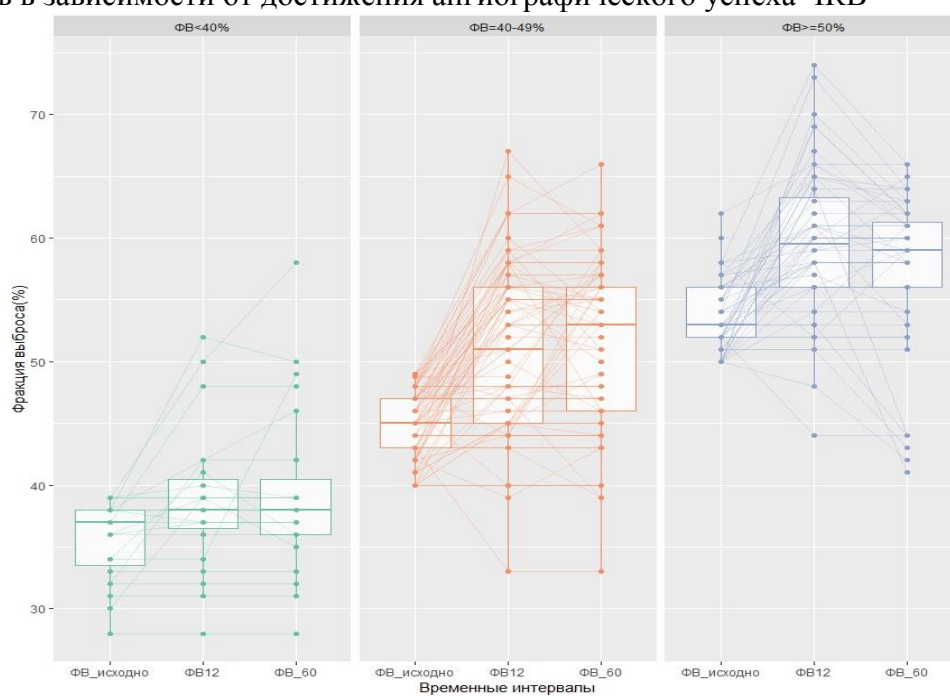


Рисунок 10 - Динамика фракции выброса левого желудочка за период наблюдения

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

Информация о состоянии здоровья через 10 лет после проведения эндоваскулярной реваскуляризации по поводу острого ИМпСТ была получена у 204 (72,1%) пациентов. При этом у 32 (15,7%) больных на очном визите, у 172 (84,3%) при телефонном опросе или письменном анкетировании. Госпитальные результаты лечения и результаты наблюдения за 10 лет представлены в таблице 13.

Таблица 13 - 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

Период наблюдения составил 120,1±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.

Для определения факторов, ассоциирующихся со смертностью по результатам 10-летнего наблюдения с использованием унивариантного анализа были проанализированы клинические, лабораторные и ангиографические показатели. В таблице 14 представлены результаты унивариантного и мультивариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 14 - Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на смертность по данным 10-летнего наблюдения

Параметр	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 миокарда, минуты	1,001 (1,00;1,002)	0,043	-	-
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  $0,01$ . По результатам мультивариантного анализа предикторами летального исхода через 10 лет наблюдения явились возраст, неполная реваскуляризация коронарного русла и неуспешное ЧКВ.

На рисунке 11 представлен анализ Каплана-Мейера, характеризующий общую выживаемость пациентов, а также выживаемость в зависимости от возраста, полноты реваскуляризации коронарного русла и достижения ангиографического успеха ЧКВ.

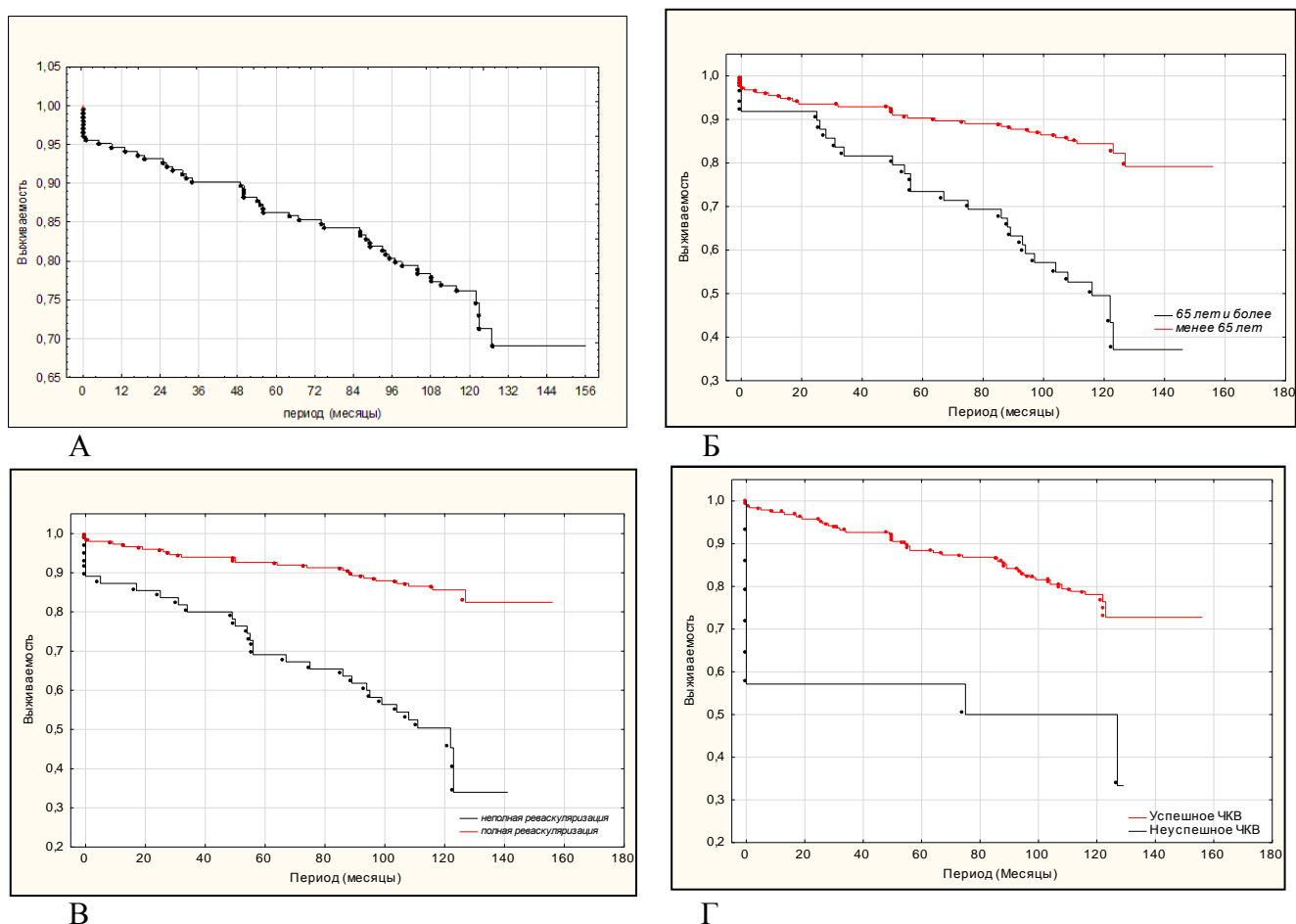


Рисунок 11 - Выживаемость по данным 10-летнего наблюдения (анализ Каплана-Мейера). – выживаемость в общей группе пациентов; Б - выживаемость в зависимости от возрастной группы; В - выживаемость в зависимости от полноты реваскуляризации; Г – выживаемость в зависимости от достижения непосредственного ангиографического успеха ЧКВ

В конце периода наблюдения кумулятивная выживаемость пациентов составила 69% (рисунок 11А). При этом кумулятивная выживаемость у больных в возрасте  $<65$  лет составила 79,2%, в группе пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет – 37,2% (Log-Rank Test = 5,013,  $p < 0,001$ ) (рисунок 11Б). Кумулятивная выживаемость пациентов в группе, где была выполнена полная реваскуляризация миокарда, составила 82,4%, а в группе неполной реваскуляризации – 34% (Log-Rank Test = 5,767,  $p < 0,001$ ). Кумулятивная выживаемость пациентов в группе, где был достигнут ангиографический успех составила 72,8%, в то время как в группе неуспешного ЧКВ – 33,3% (Log-Rank Test = -2,99,  $p < 0,003$ ).

Таким образом, по результатам отдаленного наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым ИМпСТ определялись высокие показатели летальности. Высокая частота основных неблагоприятных кардиocereбральных событий (МАССЕ) была обусловлена частым развитием повторных инфарктов миокарда, инсультов, проведением повторной реваскуляризации вследствие прогрессирования атеросклероза. Ведущими

причинами летальных исходов были повторные сердечно-сосудистые события. Неуспешное ЧКВ являлось независимым предиктором летального исхода по результатам как 5-летнего, так и 10-летнего наблюдения.

### Результаты применения фармакоинвазивной стратегии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях города с круглосуточно функционирующим центром ЧКВ

С целью изучения влияния фармакоинвазивной стратегии на госпитальные результаты лечения пациентов с острым ИМпСТ в условиях города с круглосуточно функционирующим центром ЧКВ, в анализ было включено 316 пациентов. Всем больным были выполнены ЧКВ после догоспитальной тромболитической терапии полной дозой препарата тенектеплаза. Группу сравнения составили 1333 пациентов с острым ИМпСТ, которым были выполнены первичные чрескожные коронарные вмешательства.

При анализе клиничко-демографической характеристики было выявлено, что пациенты группы фармакоинвазивной стратегии были моложе ( $57,7 \pm 10,5$  против  $60,1 \pm 11,8$ ,  $p=0,001$ ), среди них чаще определялись мужчины (80,4% против 71,7%,  $p=0,002$ ). Также у пациентов этой группы реже определялись ИБС (25,6% против 35,9%,  $p=0,001$ ), АГ (74,4% против 81,7%,  $p=0,003$ ) и хроническая болезнь почек в анамнезе (5,4% против 10,4%,  $p=0,006$ ). Количество баллов по шкале Syntax у пациентов группы фармакоинвазивной стратегии было статистически значимо ниже (9 [8;17] против 12,5 [9;22,5],  $p<0,001$ ), также у них реже определялся коронарный тромбоз степени TTG 4-5 (34,8% против 69,9%,  $p<0,001$ ), чаще использовались стенты с антипролиферативным покрытием (50,7% против 38,5%,  $p<0,001$ ), применялся трансрадиальный доступ (77,8% против 66,8%,  $p<0,001$ ). Госпитальные результаты лечения при использовании фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Госпитальные результаты лечения при использовании фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичной инвазивной стратегией в общей группе пациентов

Показатель	Фармакоинвазивная стратегия (n=316)	Первичная инвазивная стратегия (n=1333)	P
Ангиографический успех	299 (94,6)	1199 (89,9)	<b>0,010</b>
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 $\pm$ 6,4	46,0 $\pm$ 6,8	<b>0,003</b>
Размер асинергии ЛЖ, %	27,1 $\pm$ 11,1	29,1 $\pm$ 11,0	<b>0,004</b>

При оценке госпитальных результатов вмешательств было определено, что ангиографический успех чаще достигался в группе фармакоинвазивной стратегии. Также у пациентов этой группы была выше фракция выброса и ниже размер асинергии миокарда ЛЖ.

Учитывая положительный эффект фармакоинвазивной стратегии в общей группе пациентов, для достижения сопоставимости групп и исключения вероятности систематической ошибки при оценке влияния фармакоинвазивной стратегии на результаты лечения применяли метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching). После проведения псевдорандомизации было сформировано две группы по 312 пациентов. Следует отметить, что сравниваемые группы оказались сопоставимы по клиническим характеристикам и не различались по времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар (медиана времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар составила 120 минут). Медиана времени от начала болевого синдрома до введения тромболитика у пациентов основной группы до и после псевдорандомизации составила 95 [60; 180] минут. При анализе ангиографической

характеристики у пациентов группы первичной инвазивной стратегии чаще определялась окклюзия инфаркт-связанной артерии (34,5% против 70,5%,  $p < 0,001$ ). Госпитальные результаты лечения после псевдорандомизации представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Госпитальные результаты лечения после псевдорандомизации

Показатель	Фармакоинвазивная 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

При оценке госпитальных результатов вмешательств было выявлено отсутствие статистически значимых различий по всем анализируемым показателям. 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.

#### **Разработка стратегии снижения частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

*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 последовательных пациентов с острым ИМпСТ. Обучающую выборку составили 888 (70%) больных, тестовую 392 (30%) пациентов. В обучающей выборке развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») определялось у 47 (5,3%) больных, а в контрольной выборке у 20 (5,1%) пациентов.

Для создания шкалы применялась методика оценки кредитного риска, которая включала 4 этапа.

Первый этап. На основании значений информационной величины (IV) и коэффициента Крамера были отобраны следующие переменные: возраст, время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, содержание нейтрофилов в крови, уровень глюкозы крови, исходный кровотока по шкале TIMI, прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, индекс массы тела, класс острой сердечной недостаточности по Killip. Между отобранными переменными не было выявлено сильных корреляционных связей, таким образом ни одна из отобранных переменных не была исключена из анализа.

Второй этап. Непрерывные переменные были разбиты на следующие категории: возраст ( $\leq 61$ ;  $> 61$ , лет), содержание нейтрофилов ( $< 6$ ;  $6 - 11,44$ ;  $> 11,4$ , \*10<sup>9</sup>/л), уровень глюкозы крови ( $\leq 6,96$ ;  $> 6,96$ , ммоль/л), индекс массы тела ( $\leq 33$ ;  $> 33$ , кг/м<sup>2</sup>). Качественные переменные были разбиты на следующие категории: время от начала болевого синдрома до реваскуляризации ( $< 1$ ;  $1 - 3$ ;  $> 3$ , часы), острая сердечная недостаточность (по Killip) (Killip I-II; Killip III-IV). Для каждой категории переменных было рассчитано значение показателя Weight of Evidence (WoE),

который определялся как натуральный логарифм отношения процента наблюдений без событий к проценту наблюдений с событиями (таблица 17).

Третий этап. В окончательную модель бинарной логистической регрессии вошли значения показателя WoE, рассчитанные для каждой из категорий 6 независимых переменных.

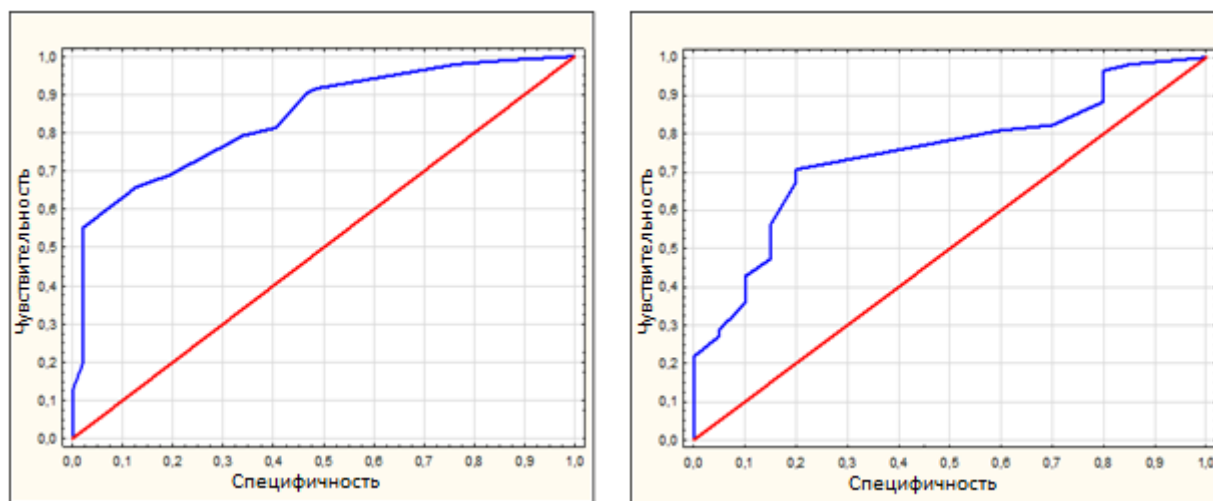
Четвертый этап. В результате преобразования результатов логистической регрессии каждому значению отобранных переменных был присвоен скоринговый балл от 0 до 7 (таблица 17).

Таблица 17 - Независимые предикторы развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («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 синдрома до реваскуляризации, часы	<1	40,651	0,00985	7
	1–3	-86,375	0,00985	3
	>3	38,68	0,00985	7
Содержание нейтрофилов, *10 <sup>9</sup> /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 (пороговый балл) был установлен равный 35: до 35 баллов - низкая вероятность развития феномена «no-reflow», 35 баллов и более - высокий риск развития феномена «no-reflow». Чувствительность составила 69%, специфичность 81%. Площадь под кривой AUC составила 0,841 (p<0,001) (рисунок 11). Применение скоринговой карты на тестовой выборке продемонстрировало схожие показатели точности. Площадь под кривой AUC составила 0,749 (p<0,001), при чувствительности 70% и специфичности 80%.



А

Б

Рисунок 12 - 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 13.

The screenshot shows a software window titled "Феномен NO-REFLOW". It contains the following information:

- 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): [input field]
  - Длительность боли (часы): [input field]
  - Глюкоза крови (ммоль/л): [input field]
  - Нейтрофилы ( $10^9/л$ ): [input field]
  - Степень коронарного тромбоза:
    - ТТГ "0-3"
    - ТТГ "4-5"
  - Прямое стентирование:
    - Возможно
    - Нет
- Выходные данные:**
  - Есть риск развития феномена NO-REFLOW: [input field with value "Нет"]
  - Скоринговый бал (точка разделения - 35 баллов): [input field with value "31"]

At the bottom right, there is a "Сброс" (Reset) button.

Рисунок 13 - Калькулятор расчета риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»)

*Эффективность шкалы (бальной системы) 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 оценки диагностических возможностей разработанной шкалы с использованием высокочувствительного визуализирующего метода было проведено пилотное исследование. Для диагностики феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») всем пациентам выполнялась миокардиальная контрастная эхокардиография. В исследование было включено 40 пациентов в остром периоде инфаркта миокарда в возрасте от 39 до 82 лет. Среди них 31 мужчина и 9 женщин.

По результатам расчетов, с использованием разработанного калькулятора, высокий риск развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») определялся у 13 (32,5%) пациентов.

При анализе клинической характеристики было выявлено, что пациенты с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») имели тенденцию к увеличению возраста ( $64,8 \pm 8,7$  года против  $59,8 \pm 10,2$  года,  $p=0,078$ ). Также у них статистически значимо чаще определялась хроническая болезнь почек (30,8% против 3,7%,  $p=0,031$ ) в анамнезе, был выше уровень гликемии при поступлении ( $10,6 \pm 4,2$  ммоль/л против  $7,9 \pm 1,9$  ммоль/л).

При анализе ангиографической характеристики у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») чаще определялась полная тромботическая окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии (ТТГ5) (100% против 63%,

$p=0,016$ ), определялась тенденция к более частому выполнению балонной предилатации перед проведением стентирования (46,2% против 14,8%,  $p=0,052$ ).

При оценке госпитальных результатов случаев летальности, развития нефатального инфаркта миокарда и тромбоза стента не определялось. Ангиографические и эхокардиографические показатели, характеризующие миокардиальную перфузию представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Показатели реперфузии у пациентов в зависимости от риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («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 TIMI 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)	<b>0,038</b>
Феномен «no-reflow» по данным миокардиальной контрастной эхокардиографии	8 (61,5)	5 (18,5)	<b>0,011</b>

По результатам анализа была выявлена тенденция к снижению частоты достижения финального кровотока TIMI 3 у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). Кроме того, в этой группе статистически значимо чаще определялся феномен невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») как по данным ангиографической, так и эхокардиографической оценки.

Результаты ROC –анализа представлены на рисунке 14. Дискриминационная способность разработанной шкалы в определении нарушений миокардиальной перфузии по результатам контрастной эхокардиографии характеризовалась хорошим качеством (площадь под кривой (AUC) – 0,789 ( $p=0,003$ )). При этом чувствительность составила 62%, специфичность – 85%.

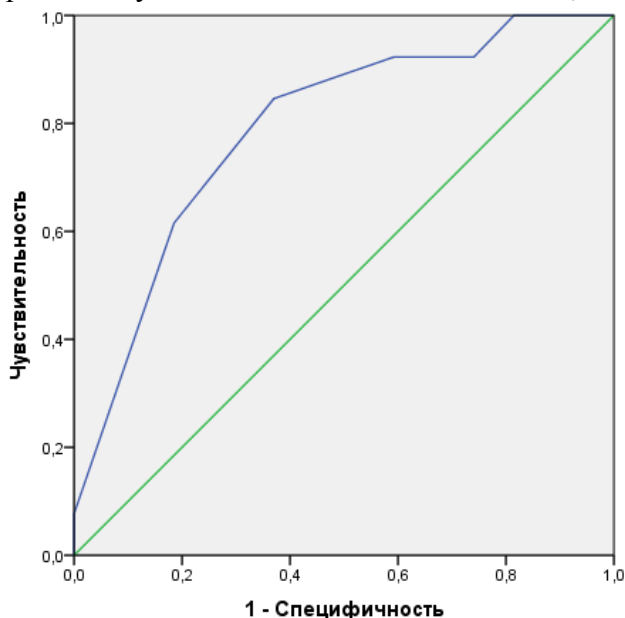


Рисунок 14 - Результаты ROC-анализа

*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*

Из 1469 пациентов в анализ было включено 924 пациента с полной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии (TTG 5). В основную группу исследования вошел 361 (39,1%) пациент, кому было выполнено прямое стентирование инфаркт-связанной

коронарной артерии. Группу сравнения составили 563 (60,9%) пациента, кому было выполнено стентирование после баллонной предилатации, мануальной тромбоаспирации или комбинации этих методов. При этом баллонная предилатация была выполнена у 514 (91,3%) больных, мануальная тромбоаспирация у 81 (14,4%), а комбинация этих методов у 32 (5,7%) пациентов.

При анализе клинико-ангиографических результатов пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Вместе с тем в группе пациентов, где выполнялось прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии реже определялись ИБС (28,5% против 36,1%,  $p=0,021$ ), ЧКВ (6,1% против 10,8%,  $p=0,019$ ) и ИМ в анамнезе (12,2% против 17,2%,  $p=0,047$ ). Также в этой группе чаще проводился догоспитальный тромболитический (13,3% против 8,7%,  $p=0,035$ ). Общее время ишемии миокарда было ниже в группе больных, где выполнялось прямое стентирование (235 [155;390] минут против 275 [168; 590] минут,  $p<0,001$ ). Между группами определялись статистически значимые различия по локализации инфаркт-связанной коронарной артерии. В группе, где выполнялось прямое стентирование, количество баллов по шкале Syntax было статистически значимо ниже ( $14,9\pm 7,5$  против  $16,1\pm 7,3$ ,  $p=0,016$ ). Госпитальные результаты лечения представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Госпитальные результаты лечения

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

При анализе госпитальных результатов было выявлено, что ангиографический успех чаще достигался в группе пациентов, где выполнялось прямое стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии. При этом частота развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») была статистически значимо ниже в этой группе больных. Частота летальности и развития основных неблагоприятных коронарных событий (МАСЕ) была выше в группе пациентов, где стентирование выполнялось после предилатации, мануальной тромбоаспирации, либо комбинации этих методов. Следует отметить, что между сравниваемыми группами не определялось статистически значимых межгрупповых различий по частоте рецидива инфаркта миокарда и тромбоза стента. Фракция выброса левого желудочка выше в группе пациентов, где выполнялось прямое стентирование. При этом размер асинергии миокарда ЛЖ был статистически значимо ниже в группе прямого стентирования.

Учитывая полученные результаты, для достижения сопоставимости групп и исключения вероятности систематической ошибки при оценке влияния прямого стентирования на результаты лечения, применяли метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching). После проведения псевдорандомизации (Propensity Score Matching) было сформировано 2 группы по 339 пациентов полностью сопоставимых по клинико-ангиографической характеристике. Результаты лечения пациентов после псевдорандомизации (Propensity Score Matching) представлены в таблице 20.

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 невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). При этом статистически значимых различий по

показателю летальности и развитию основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) не определялось.

Таблица 20 - Госпитальные результаты лечения

Показатель	Прямое стентирование (n=339)	Стентирование после преддилатации/ тромбоаспирации (n=339)	p
Ангиографический успех	318 (94)	298 (88)	<b>0,008</b>
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 невосстановленного коро-нарного кровотока («no-reflow»)	14 (4,1)	28 (8,3)	<b>0,026</b>
MACE (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

Для сравнения результатов мануальной тромбоаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым ИМпST и выраженным коронарным тромбозом в анализ было включено 227 больных с тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии. У всех больных после проведения коронарного проводника через зону окклюзии определялось восстановление кровотока по артерии до TIMI 1 (частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии) и более, что технически позволяло выполнить прямое стентирование без проведения баллонной преддилатации или мануальной тромбоаспирации.

В основную группу исследования были включены 25 пациентов, которым в период с 2012 по 2015 годы перед проведением стентирования выполняли мануальную тромбоаспирацию. В этот временной период метод мануальной тромбоаспирации относился к Па классу рекомендаций Европейского и Американского кардиологических обществ. Группу сравнения составили 202 пациента, которым было выполнено прямое стентирование в тот же период времени.

При анализе клинической характеристики было определено, что по основным параметрам между сравниваемыми группами не определялось статистически значимых различий. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, основным факторам риска ишемической болезни сердца, наличию сопутствующей патологии, классу острой сердечной недостаточности и времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар. При анализе основных ангиографических параметров между группами также не определялось статистически значимых различий. В группе, где выполнялась тромбоаспирация время проведения вмешательства было выше в сравнении с группой, где выполнялось прямое стентирование (31,9±12,4 минуты против 25,8±12,9 минуты, p=0,013). При этом статистически значимых различий по времени рентгеновского облучения получено не было. Госпитальные результаты лечения представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Госпитальные результаты лечения

Показатели	Стентирование после тромбоаспирации (n=25)	Прямое стентирование (n=202)	p
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
MACE (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	-	8 (4)	0,387
Осложнения в месте пункции	1 (4)	6 (3)	0,563

При анализе госпитальных результатов вмешательств между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий. В группе, где выполнялась мануальная тромбоаспирация чаще развивался феномен невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), при этом не определялось случаев смерти и развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE), однако, эта разница была статистически незначима. Также в сравниваемых группах не определялось случаев тромбоза стентов.

Для оценки влияния прямого стентирования на состояние стентированного сегмента в отдаленном периоде, из 194 пациентов, вошедших в «Перспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств», кому в период с октября 2012 по ноябрь 2013 года были выполнены ЧКВ по поводу ОИМпСТ, случайным образом было отобрано 25 больных. Всем пациентам была выполнена оптическая когерентная томография, медиана наблюдения составила 66 [63;72,5] мес. В исследование включались стабильные пациенты, у которых с момента имплантации стентов не определялось развитие неблагоприятных кардиальных событий, включающих в себя повторный ИМ, тромбоз и рестеноз стента, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, либо прогрессирования сердечной недостаточности. По результатам оптической когерентной томографии было выделено 2 группы пациентов. Первую группу составили 9 больных, у которых состояние имплантированных стентов расценивалось как оптимальное. Группу сравнения составили 16 пациентов, у которых состояние стентов было неоптимальным. Основные патологические изменения, определенные при проведении ОКТ представлены на рисунке 15. При этом у 13 пациентов группы сравнения определялись непокрытые страты стента, у 9 мальпозированные страты стента, у 8 одновременно непокрытые и мальпозированные страты стента, у 7 пациентов определялся неоатеросклероз, у 3 - выявлен рестеноз более 50% от диаметра сосуда, у 1 пациента - тромб в стентированном сегменте, в 4 случаях – эвагинации КА. По результатам корреляционного анализа была выявлена прямая корреляционная связь между процентом непокрытых и мальпозированных страт ( $r=0,544$ ;  $p=0,005$ ), процентом непокрытых страт и протяженностью мальпозиции ( $r=0,601$ ;  $p=0,002$ ), процентом непокрытых страт и максимальной дистанцией мальпозиции ( $r=0,574$ ;  $p=0,003$ ). При этом не было выявлено корреляционных связей между процентом непокрытых и процентом мальпозированных страт с диаметром КА ( $r=0,087$ ;  $p=0,671$  и  $r=-0,054$ ;  $p=0,799$ , соответственно). Развитие неоатеросклероза в имплантированных стентах было ассоциировано только с увеличением протяженности стентированного сегмента (ОШ=1,15, 95% ДИ 1,01-1,31,  $p=0,039$ ).

При анализе 23 количественных и качественных характеристик стентированного сегмента по данным ОКТ в группах, где выполнялось прямое стентирование инфаркт-связанной артерии и стентирование после баллонной преддилатации статистически значимых различий не было выявлено. При этом в сравнении с мануальной тромбоаспирацией после проведения прямого стентирования неоинтимальная пролиферация была более выражена. Так максимальная толщина неоинтимальной пролиферации в группе пациентов, где выполнялось прямое стентирование составила 0,5 [0,37;0,77] мкм, в то время как в группе после мануальной тромбоаспирации 0,4 [0,3;0,4] мкм,  $p=0,011$ .

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что проведение прямого стентирования (без предварительной дилатации или тромбоаспирации) инфаркт-связанной КА при исходной ее полной тромботической окклюзии (TTG 5), ассоциируется со снижением частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»). При проведении прямого стентирования инфаркт-связанной КА в сравнении со стентированием после баллонной преддилатации или мануальной тромбоаспирации, через 5 лет после ЧКВ состояние имплантированных стентов значимо не различалось.

*Профилактическое 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 профилактического использования ИГ IIb/IIIa у пациентов с ОИМпСТ и высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), определенным с использованием разработанной шкалы.

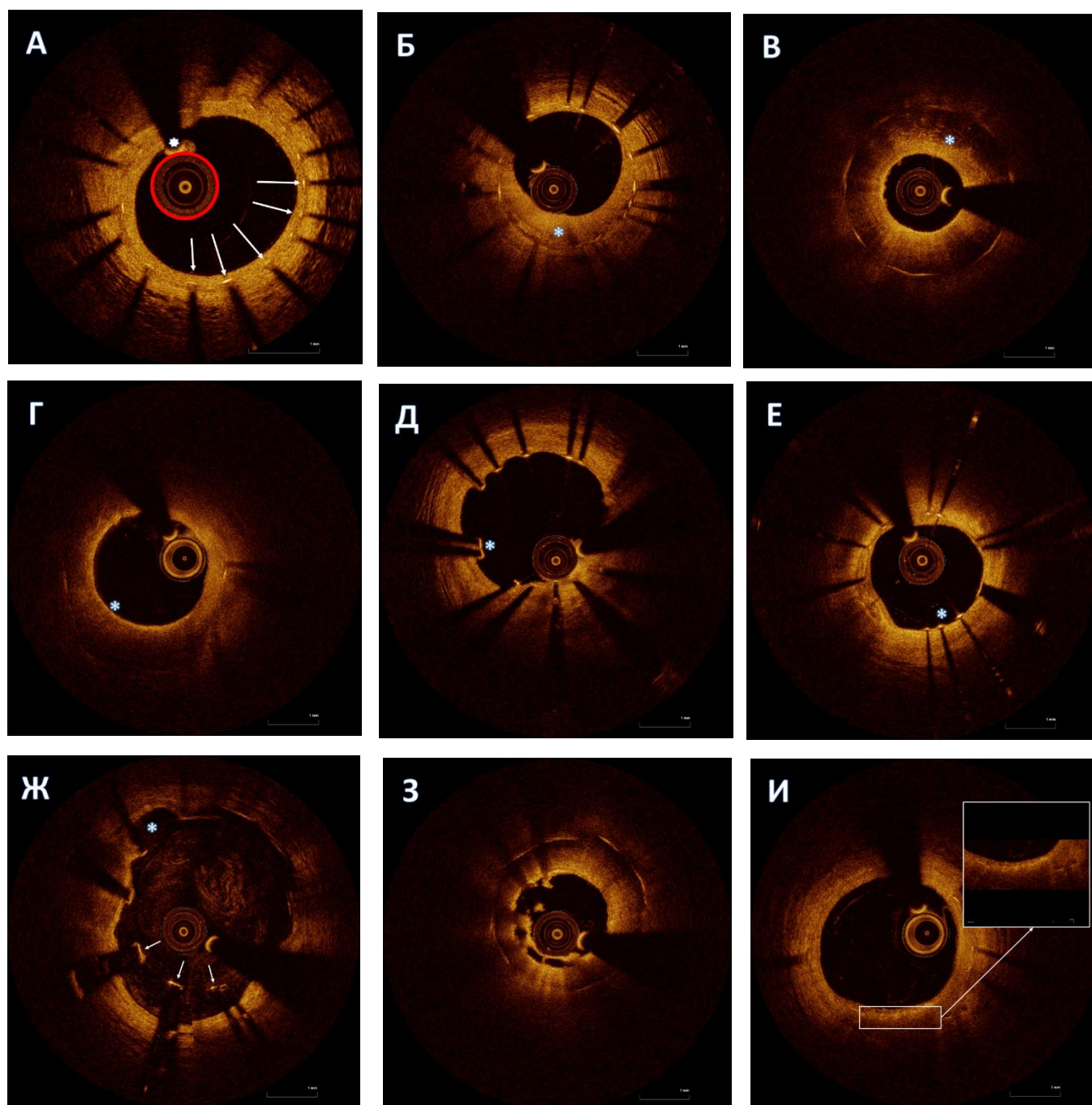


Рисунок 15 - Изображения срезов стентированного сегмента по результатам ОКТ. А. Оптимальное состояние стентированного сегмента. Гомогенная неоинтима внутри стентированного сегмента. Страты стента указаны белыми стрелками. В просвете артерии определяется ОКТ-датчик (обведен красным), выше ОКТ-датчика коронарный проводник с характерной тенью (звездочка). Б. Гетерогенная неоинтима внутри стентированного сегмента (звездочка). В. Неoaтеросклероз, фиброатероматозная бляшка, слоистый тип неоинтимы внутри стентированного сегмента (звездочка). Г. Неoaтеросклероз, фиброатерома с тонкой капсулой (звездочка). Д. Мальпозированные, непокрытые страты внутри стентированного сегмента (звездочка). Е. Непокрытые, хорошо аппозированные страты внутри стентированного сегмента (звездочка). Ж. Мальпозированные, непокрытые страты внутри стентированного сегмента (стрелки), звездочкой отмечена эвагинация коронарной артерии. З. Неoaтеросклероз, фиброатероматозная бляшка, белый, организованный тромб в просвете артерии. И. Неoaтеросклероз, скопление макрофагов на границе некротического ядра и фиброзной капсулы.

В исследование в период с апреля 2021 по январь 2022 года было последовательно включено 100 пациентов в остром периоде инфаркта миокарда.

Дизайн исследования представлен на рисунке 16. После оценки риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») было сформировано 2 группы пациентов. Группу высоко риска развития осложнения составили 37 пациентов, группу низкого риска – 63 больных. После определения высокого риска развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») ИГ Пб/Ша рецепторов тромбоцитов превентивно (перед выполнением баллонной дилатации/стентирования) использовались у 22 (59,5%) пациентов

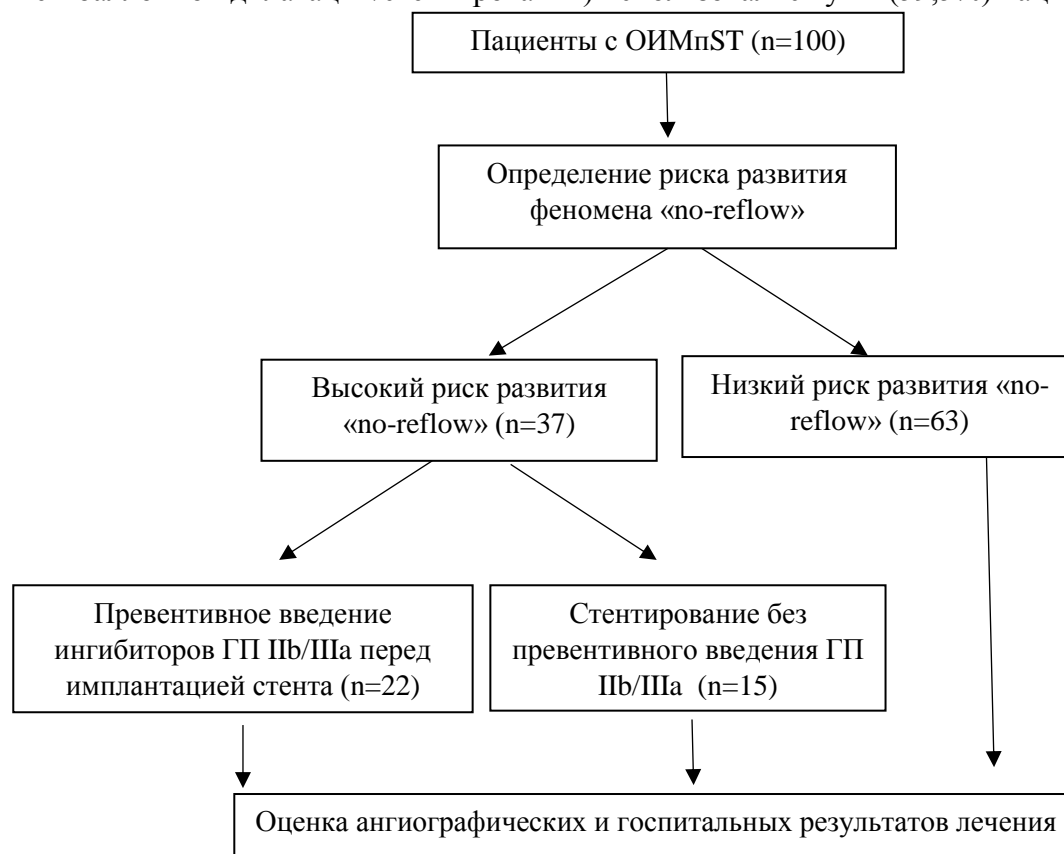


Рисунок 16 - Дизайн исследования

При анализе клинических характеристик больные группы высокого и низкого риска были сопоставимы по основным показателям. При этом у пациентов группы высокого риска было выше содержание нейтрофилов ( $9,3 \pm 4,5$  против  $7,5 \pm 2,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,015$ ) и глюкозы ( $9,1 [7,6; 11,2]$  ммоль/л против  $7,2 [6,4; 9,4]$  ммоль/л,  $p=0,002$ ) при поступлении в стационар. Также в группе пациентов высокого риска чаще выявлялись больные, переведенные из других лечебных учреждений (18,9% против 3,2%,  $p=0,012$ ). В группе больных с низким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в 5 случаях использовалась фармакоинвазивная стратегия реперфузии. При этом экстренное (спасительное) ЧКВ было выполнено у 2 пациентов. Следует отметить, что у больных с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») чаще определялся кардиогенный шок (Killip IV) (13,5% против 0%,  $p=0,006$ ), а также на догоспитальном этапе чаще проводились реанимационные мероприятия (8,1% против 0%,  $p=0,048$ ).

Между группами пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в зависимости от превентивного использования ИГ ПбШа при анализе клиничко-лабораторных характеристик статистически значимых различий не было выявлено.

При анализе ангиографической характеристики у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») значение баллов по шкале SYNTAX было статистически значимо выше ( $18,8 \pm 11,3$  против  $11,4 \pm 7,1$ ,  $p<0,001$ ). Кроме

того, у них чаще выявлялась полная тромботическая окклюзия (TTG5) инфаркт-связанной коронарной артерии (97,3% против 33,3%,  $p < 0,001$ ), реже выполнялось прямое стентирование (42,9% против 88,7%,  $p < 0,001$ ). Продолжительность ЧКВ была меньше в группе пациентов с низким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») (20 [15;35] против 34 [18;55] минут,  $p = 0,023$ )

Следует отметить, что у пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») при профилактическом применении ИГ Пб/Ша определялось увеличение продолжительности ЧКВ (37[25; 60] против 20[11; 38] минут,  $p = 0,007$ ). Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») в зависимости от превентивного введения ИГ Пб/Ша рецепторов тромбоцитов представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («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
Ангиографический успех		16 (72,7)	6 (40)	<b>0,047</b>
Развитие феномена «no-reflow»		2 (9,1)	7 (46,7)	<b>0,017</b>
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)	<b>0,017</b>
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

Было определено, что превентивном использовании препаратов группы ИГ Пб/Ша рецепторов тромбоцитов у пациентов высокого риска снижалась частота развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow»), более часто определялась степень миокардиального свечения MBG 3. Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте летальности, размеру асинергии миокарда левого желудочка. В группе пациентов с превентивным использованием ИГ Пб/Ша рецепторов тромбоцитов определялась тенденция к увеличению частоты ангиографического успеха ЧКВ.

Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») и превентивным использованием ингибиторов ГП Пб/Ша рецепторов тромбоцитов в сравнении с пациентами низкого риска представлены в таблице 23.

При анализе результатов лечения было отмечено, что у пациентов высокого риска при превентивном использовании ингибиторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов тромбоцитов, частота развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («no-reflow») и достижения ангиографического успеха ЧКВ статистически значимо не различалась в сравнении с пациентами низкого риска.

Таблица 23 - Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена невосстановленного коронарного кровотока («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
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	0	–
	TIMI 1	1 (4,5)	0	0,259
	TIMI 2	1 (4,5)	5 (7,9)	1,000
	TIMI 3	20 (90,9)	58 (92,1)	1,000
Степень миокардиального свечения по шкале MBG	MBG 0	2 (9,1)	6 (9,5)	1,000
	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

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.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная шкала (система балльной оценки) риска госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпST 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  $\geq 65$  лет (4 балла), передняя локализация инфаркта миокарда (2 балла), количество баллов по шкале SYNTAX  $\geq 16$  (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  $\geq 10$  определяется высокая вероятность летального исхода.

2. В ходе комплексного анализа модифицируемых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым ИМпST 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 ИМпST 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 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,  $p<0,001$ );

- недостижение 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 TTG 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 невосстановленного 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 TTG, техническая возможность проведения прямого стентирования инфаркт-связанной артерии.

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

7. Профилактическое использование ингибиторов гликопротеина P<sub>IIb</sub>/P<sub>IIIa</sub> 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 персонализированного 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 преддилатации.

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 опубликованных работ по теме диссертации

#### *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. Гулятьева, 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 тромболитика / **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/terarkh20168835-39.

5. Бессонов, И.С. Сравнение прямого стентирования и стентирования с преддилатацией 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/terarkh20178925-29.

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 тромбаспирации 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 // Эндovasкулярная 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. Эндovasкулярная 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. Гультаева // 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 // Эндovasкулярная 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 P<sub>2</sub>/Y<sub>12</sub> 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

#### **Главы в монографиях**

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.

#### **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. Криночкин, 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).

### Список используемых сокращений

АВ-блокада	– атриовентрикулярная блокада
АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
ВСУЗИ	– внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИГ Пв/Ша	– ингибиторы гликопротеина Пв/Ша 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 Network
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	– Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов

*Научное издание*

**Бессонов Иван Сергеевич**

**Пути оптимизации результатов лечения пациентов с острым  
инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

---

Подписано в печать 13.11.2023. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 2,0.

Тираж \_\_\_\_ экз. Заказ № \_\_.

---