

На правах рукописи

АЗАРОВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ

ПРОГНОЗ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ОБУСЛОВЛЕННЫМ МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ
ИНФАРКТ-СВЯЗАННОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

3.1.20. Кардиология

Автореферат
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024 г.

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Рафаели Ионатан Рафаелович

доктор медицинских наук, профессор

Глезер Мария Генриховна

Официальные оппоненты:

Алишбая Михаил Дурмишханович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение хирургического лечения ишемической болезни сердца, заведующий отделением

Шугушев Заурбек Хасанович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра сердечно-сосудистой хирургии факультета непрерывного медицинского образования, заведующий кафедрой

Лебедева Анастасия Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», региональный сосудистый центр, руководитель центра

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» июня 2024 г. в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65) и на сайте <http://www.pirogov-center.ru>.

Автореферат разослан «___» апреля 2024 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия стандарты терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) значительно усовершенствовались, что позволило снизить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов. Тем не менее, острый ИМ остается одной из ведущих причин смертности в мире, в том числе и в Российской Федерации, и ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами, как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [Бойцов С.А. и соавт., 2021]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента с лекарственным покрытием – эффективный и наиболее изученный метод экстренного восстановления коронарного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) при остром ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [Аверков О.В. и соавт., 2020; Вугне R.A. et al., 2023]. Однако, на клинические исходы влияет не только имплантация стента в остаточное стенотическое поражение, но и тип атеросклеротической бляшки и степень тромботической нагрузки [Alkhalil M. et al., 2022; Yamamoto M.H. et al., 2022]. Показано, что массивный коронарный тромбоз, достигающий степени 3–5 по шкале TIMI thrombus grade score (TIMI TTG), ассоциируется с высокой частотой развития больших кардиальных событий, как в краткосрочном, так и в отдаленном периоде наблюдения [Köktürk U. et al., 2022].

По данным многих исследователей у части пациентов, несмотря на использование современных стентов с лекарственным покрытием и на оптимальный временной промежуток до реперфузии, после процедуры имплантации стента в ИСКА ангиографически определяется замедление коронарного кровотока и полное отсутствие так называемого миокардиального румянца при оценке перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade (MBG) [Алекян Б.Г. и соавт., 2017; Алексеева Я.В. и соавт., 2018; Терещенко А.С. и соавт., 2019; Pantea-Roşan L.R. et al., 2022]. Это осложнение известно, как феномен невосстановленного коронарного кровотока (англ. no reflow) и является отражением повреждения микрососудистого коронарного русла [Caiazzo G. et al., 2020]. Данное осложнение развивается в половине случаев при ЧКВ по поводу ОИМ и ассоциируется со значительным увеличением риска кардиальной смерти и неблагоприятного прогноза в отдаленном периоде [Ndrepera G. et al., 2010]. При этом

общая смертность пациентов по разным данным колеблется от 7 до 30% [Журавлев А.С. и соавт., 2021; Montone R.A. et al., 2022].

В основе патогенеза развития “no reflow” помимо ишемического и реперфузионного повреждения лежит дистальная атеротромботическая эмболизация периферического русла коронарных артерий фрагментами изъязвленной и разрушенной бляшки и/или тромба, возникающего после имплантации стента в процессе выполнении ЧКВ [Yadav R. et al., 2021; Katayama Y. et al., 2022]. Острый ИМпСТ в основном обусловлен острой окклюзией магистральной эпикардальной коронарной артерии и, как правило, сопровождается восходящим тромбозом соответствующей степени не менее 3 по шкале TIMI TTG, и имплантация стента рекомендованным давлением в сохраняющийся большой объем тромботических масс неизбежно несет риск развития дистальной эмболизации и, как следствие, приводит к ухудшению перфузии миокарда [Alidoosti M. et al., 2018; Xiao Y. et al., 2019].

Попытки предотвратить микроваскулярную обструкцию с применением устройств дистальной защиты не продемонстрировали свою эффективность [Kelbaek H. et al., 2008]. Мировые данные по применению различных устройств мануальной аспирационной тромбэктомии свидетельствуют об отсутствии четких доказательств пользы или вреда такого способа удаления тромботических масс [Levine G.N. et al., 2016; Аверков О.В. и соавт., 2020; Byrne R.A. et al., 2023].

Одним из относительно новых методов профилактики “no reflow” является тактика отсроченного коронарного вмешательства (ОКВ). Методика ОКВ демонстрирует сопоставимую клиническую эффективность в общей когорте пациентов с ИМпСТ в сравнении с тактикой немедленной имплантации стента [Carrick D. et al., 2014; Belle L. et al., 2016; Kelbæk H. et al., 2016]. Применение методики ОКВ у пациентов с ИМпСТ, обусловленного именно массивной тромботической нагрузкой ИСКА, является патогенетической обоснованной и весьма перспективной [Magdy A.M. et al., 2021; Pradhan A. et al., 2021].

В настоящее время, в соответствии с клиническими рекомендациям по лечению острого ИМпСТ, как Европейского общества кардиологов, так и Российского кардиологического общества, место методики ОКВ не определено [Аверков О.В. и соавт., 2020; Byrne R.A. et al., 2023].

Степень разработки темы исследования

В большинстве исследований показано, что методика ОКВ не улучшает клинические исходы и ассоциируется с большей частотой реваскуляризации целевого сосуда, но демонстрирует лучшие показатели оптимального финального коронарного кровотока у пациентов с массивной тромботической нагрузкой ИСКА [Ke D. et al., 2012; Kelbæk H. et al., 2016; Sakellariou X.M. et al., 2021; Nepper-Christensen L. et al., 2022].

Первое пилотное исследование, посвященное применению методики ОКВ для профилактики развития “no reflow”, провел K. Isaaz в 2006 году [Isaaz K. et al., 2006]. Прошло уже 15 лет, за этот период вышло не менее 7 рандомизированных и 10 обсервационных исследований, но до сих пор нет четкого понимания, когда и кому следует предлагать методику, не разработаны критерии отбора пациентов, не определен интервал времени по повторному вмешательству и весьма разрознены данные по фармакологическому сопровождению. Это диктует необходимость проведения комплексного исследования метода ОКВ, направленного на оптимизацию ведения пациентов с ИМпСТ, обусловленным массивным тромбозом ИСКА.

Цель исследования

Оптимизировать лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленного массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.

Задачи исследования

1. Провести мета-анализ клинических исследований, посвященных стратегии отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.
2. Определить безопасность и клинико-ангиографическую эффективность применения стратегии отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.
3. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных клинико-ангиографических результатов эндоваскулярного лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической

нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии, с применением методики отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования.

4. Разработать алгоритм отбора на применение методики отсроченного коронарного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.

5. Выявить факторы риска, лабораторные предикторы и построить прогностическую модель развития массивного коронарного тромбоза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации выполнен мета-анализ клинических исследований, посвященных применению стратегии отсроченного коронарного вмешательства в сравнении с тактикой немедленной имплантации стента у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения методики отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, как в достижении оптимальной миокардиальной перфузии при оценке суррогатных ангиографических критериев (коронарного кровотока TIMI-3 и миокардиальной перфузии MBG-2), так и по «твердым» конечным точками (частоте развития больших кардиальных событий).

Впервые разработан алгоритм отбора пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, на методику отсроченного коронарного вмешательства, определен оптимальный временной интервал и предложен вариант фармакологического сопровождения (Патент РФ № 2786150 «Способ профилактики феномена “no-reflow” при стентировании коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом»).

В сравнительном исследовании впервые изучены отдаленные клинические исходы методик отсроченного коронарного вмешательства и тактики немедленной имплантации стента у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии,

с оценкой «твердых» конечных точек (общей смертности и частоты развития больших коронарных событий).

Впервые разработана прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (Патент РФ № 2792252 «Способ прогнозирования развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-ответственной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST»).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представления о характере течения и прогнозе у пациентов с ИМпST, протекающим с массивным тромбозом ИСКА.

Разработанный алгоритм отбора пациентов с ИМпST, обусловленным массивным тромбозом ИСКА, позволит врачам выбрать оптимального кандидата на применение методики ОКВ.

Продемонстрировано, что использование ОКВ у пациентов с ИМпST, обусловленным массивным тромбозом ИСКА, в сравнении с тактикой немедленного стентирования коронарных артерий (ИСКА) обеспечивает преимущество по частоте достижения оптимальной миокардиальной перфузии по данным ангиографии (TIMI, MBG) и инструментальных методов исследования (ЭКГ, Эхо-КГ) и не ухудшает клинические исходы в ближайшем и отдаленном периоде.

При применении стратегии ОКВ в каждом втором случае удается избежать имплантации стента в ИСКА.

Представленная прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза у больных с острым ИМпST позволит до проведения инвазивной коронарографии на основании лабораторных данных спрогнозировать массивный коронарный тромбоз ИСКА и тем самым заранее выбрать оптимальную тактику лечения.

Результаты исследования окажут положительное влияние, как в практическом, так и в теоретическом направлении, в изучении до сих пор не решенной проблемы феномена невосстановленного коронарного кровотока.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты диссертационной работы используются в практическом здравоохранении, а именно, в инвазивных сосудистых центрах для лечения пациентов

с острым коронарным синдромом на территории Московской области и в г. Москве – в отделениях рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», ГБУЗ МО «Красногорская городская клиническая больница № 1», ГБУЗ «ГКБ им В.В. Виноградова ДЗ г. Москвы», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии (Сеченовский Университет). Полученные данные внедрены в учебный процесс кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), включены в цикл лекций для преподавания дисциплин «Сердечно-сосудистая хирургия» и «Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение», читаемых для клинических ординаторов и аспирантов.

Положения, выносимые на защиту

1. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, является эффективной и демонстрирует преимущество по частоте достижения оптимальной миокардиальной перфузии по данным ангиографии (коронарного кровотока TIMI 3 и миокардиальной перфузии MBG 2–3) и инструментальным методам исследования (ЭКГ, Эхо-КГ) в сравнении с общепринятой тактикой немедленной имплантации стента.
2. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым ИМпST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, позволяет в половине случаев избежать имплантации стента, тем самым снижается риск стент-ассоциированных событий в ближайшем и отдаленном периоде.
3. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, со стентированием и без имплантации стента является безопасной и не ухудшает прогноз, так как имеет сопоставимые клинические исходы по частоте общей смертности и определяется тенденция к преимуществу по большим коронарным событиям в сравнении с общепринятой тактикой немедленной имплантации стента.

4. Созданная прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза характеризуется высокой информативностью.

Степень достоверности результатов исследования

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном объеме клинических данных, современных методах исследования и статистической обработки. Для статистической обработки результатов использовали программу IBM SPSS Statistics 26. Проверка нормальности распределения данных проводилась с помощью метода Колмогорова – Смирнова. Межгрупповые различия количественных переменных оценивались с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни, качественных переменных – при помощи χ^2 Пирсона либо точного теста Фишера. Для анализа связанных совокупностей применялся метод Уилкоксона и МакНемара. Методом бинарной логистической регрессии построена предсказательная модель, порог cut-off скорректирован при помощи ROC-анализа. Оценку выживаемости проводили методом Каплана – Мейера, лог-ранк критерием Мантеля – Кокса. Для мета-анализа применяли программу Review Manager 5.4. При проведении мета-анализа для расчета отношения шансов (ОШ) использовали метод Мантеля – Хензеля. Неоднородность оценивали с использованием статистики I^2 , при значении $I^2 < 50\%$ использовали модель фиксированного эффекта, $\geq 50\%$ – модель случайных эффектов. Систематическая ошибка публикации оценивалась визуальным осмотром воронкообразной диаграммы. Проводился анализ чувствительности (методом удаления отдельных исследований для проверки надежности результатов). Тесты были двусторонними, за критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации всего опубликовано 14 печатных работ: из них 3 – в рецензируемых журналах перечня ВАК, 7 – в журналах, индексируемых международными базами данных Scopus и/или Web of Science, 2 патента на изобретения Российской Федерации и свидетельство о регистрации базы данных, 1 – монография.

Результаты работы доложены на профильных конференциях: VI и VII Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (Москва, 2017; Москва, 2024); V Всероссийской научно-практической конференции «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома» при поддержке инициативы “Stent - save a life” (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019; Казань,

2022); XIV Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2021); IX Ежегодном трансрадиальном эндоваскулярном курсе (Екатеринбург, 2022); Школе эндоваскулярной хирургии «Молодые Молодым, и не только» (Москва, 2022; Москва, 2023); Первой Всероссийской научно-практической конференции «Визуализация и физиология в рентгенэндоваскулярной хирургии» (Москва, 2022); XXIV Московском международном конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии (Москва, 2022); Московском областном съезде кардиологов и терапевтов (Москва, 2023); 19th International congress of update in cardiology and cardiovascular surgery (Стамбул, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась 13.12.2023 на заседании секции «Хирургия» Ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 262 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-й главы собственных исследований, 4-й главы клинических примеров, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 386 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 30 таблиц и 60 рисунков.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы полностью соответствуют паспорту специальности 3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия п. 7 «Хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем» и 3.1.20 Кардиология п. 3 «Заболевания коронарных артерий сердца» – Медицинские науки.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выбрал тему и определил концепцию и дизайн диссертационного исследования, его цель и задачи, обработал и проанализировал результаты, на основании которых сделал заключения и создал алгоритм и прогностическую модель. Принимал участие в большинстве выполненных эндоваскулярных вмешательств, в отборе больных и дальнейшем наблюдении за ними как в ближайшем, так и в отдаленном периоде. Статистическая обработка выполнена при личном участии, написание научных статей и диссертационной работы выполнено автором лично.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Мета-анализ клинических исследований

Первым этапом диссертационной работы выполнен мета-анализ для оценки эффективности и безопасности методик отсроченного стентирования коронарных артерий (ОСКА).

Проведен поиск научных публикаций в электронных базах данных (PubMed, Google Scholar, Elibrary) в период с января 2000 по сентябрь 2021 года. Дата последнего поиска источников – 25.09.2021. Следующие ключевые слова и их сочетания были включены в поиск базы Pubmed и адаптированы или переведены для других баз данных: “stent”, “delayed”, “deferred”, “percutaneous coronary intervention”, “PCI”, “PTCA”, “STEMI”, “ST elevation”, “myocardial infarction (MI)”, “minimal intervention”. В частности, для поисковой базы Pubmed использовался следующий поисковый запрос: ((delayed OR deferred) AND (stent) OR ((percutaneous coronary intervention OR PCI OR PTCA) AND (deferred OR delayed) OR ((STEMI OR myocardial infarction AND ST elevation) AND (deferred OR delayed OR minimal AND intervention)). В списках литературы найденных публикаций проведен ручной поиск на предмет наличия соответствующих исследований. Список публикаций проверен на наличие дубликатов.

Критерии включения и невключения:

- статьи на русском и английском языках, опубликованные в рецензируемых научных журналах;

- включались как рандомизированные, так и нерандомизированные исследования, посвященные сравнению эффективности методики ОСКА и НСКА в терапии острого ИМпСТ при первичном ЧКВ, а также при спасительном ЧКВ при тромболитической терапии и при преходящем ИМпСТ. Исследования, сообщающие об исходах ЧКВ без сравнения или контрольных групп, включены не были;

- в качестве первичного вмешательства в группе ОСКА могла быть использована баллонная дилатация и/или ручная тромбоаспирация; реперфузия в исследовании преходящего ИМпСТ является спонтанной.

Клинические конечные точки. Поиск данных проводился для анализа различных клинических конечных точек. Первичной конечной точкой является встречаемость “slow/no reflow” при ангиографии: при оценке эпикардального кровотока (TIMI 3 – отсутствие “no reflow”; TIMI < 3 – “no reflow”), а также при анализе

миокардиальной перфузии ($MBG \geq 2$ – отсутствие “no reflow”, $MBG < 2$ – “no reflow”). В качестве первичной конечной точки также оценивался показатель Corrected TIMI Frame count. Вторичными конечными точками были: 1) смертность; 2) сердечно-сосудистая смертность; 3) большие сердечно-сосудистые осложнения (MACE); 4) повторная реваскуляризация; 5) повторный ИМ; 6) резолюция сегмента ST > 70%; 7) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в отсроченном периоде.

В результате поиска первично были найдены 9867 потенциально подходящих публикаций (**Рисунок 1**). После прочтения названия и/или аннотации из дальнейшего анализа исключены 9793 статьи и дубликаты. Остальные 74 публикации были проанализированы с использованием критериев включения и исключения. После анализа полнотекстового варианта статьи 17 подходящих публикаций были включены в мета-анализ. Среди анализируемых исследований 7 рандомизированных ($n = 2263$) и 10 нерандомизированных ($n = 1242$) с общей выборкой в 3505 пациентов.

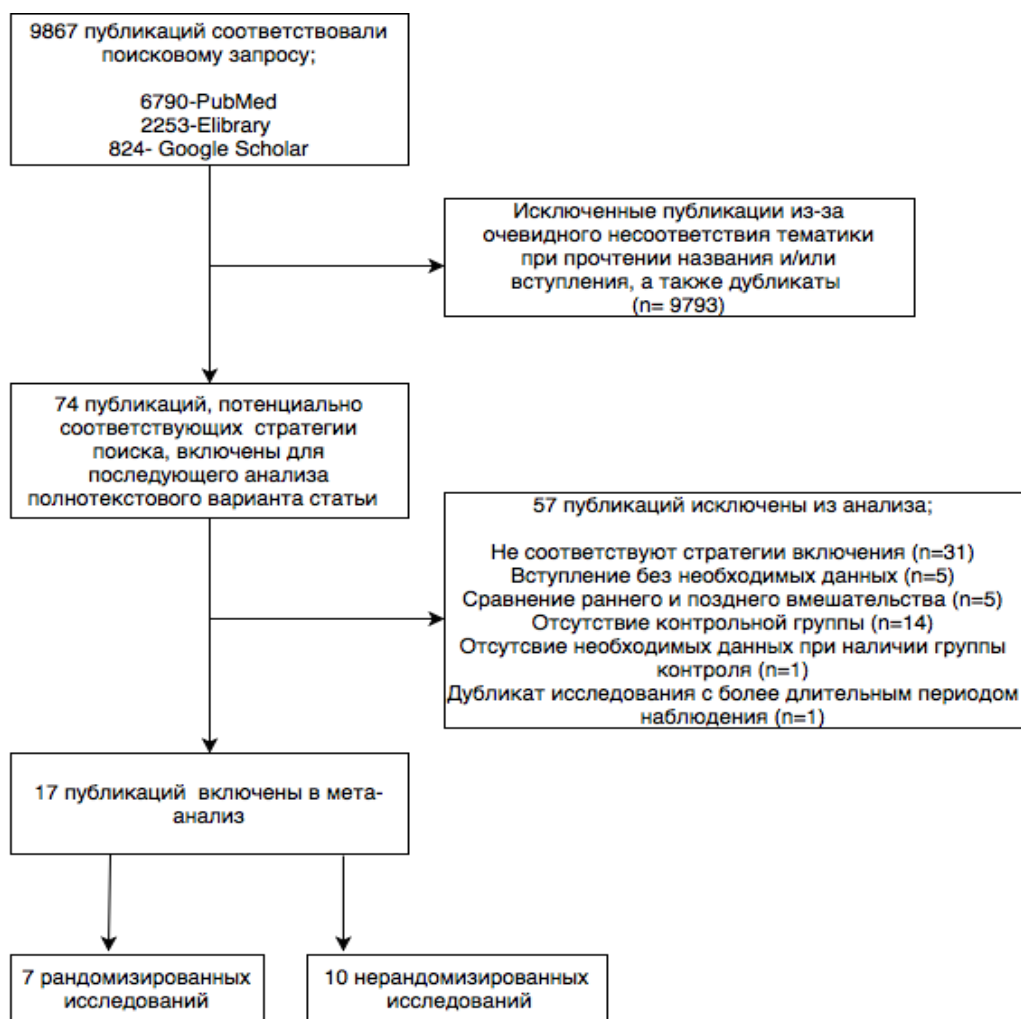


Рисунок 1 – Диаграмма отбора исследований для сравнения методик немедленного стентирования против отсроченного стентирования коронарных артерий у пациентов с ИМпST

Методы диагностического обследования и группы больных

Вторым этапом диссертационной работы проведено собственное клиническое исследование, которое состояло из ретроспективного анализа и проспективной части.

Исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница» и Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии (Сеченовский Университет). Из 4251 первичного ЧКВ, выполненного по поводу острого ИМпСТ, в период с января 2013 по февраль 2018 года проводился набор пациентов и до 2023 года осуществлялся период наблюдения.

Протокол научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствовал принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Подписанное информированное согласие на проведение процедуры получено от всех пациентов.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет, острый (первичный) ИМпСТ, срок от дебюта ангинозного статуса не более 12 часов, ангиографическая визуализация крупного тромба в просвете магистральной эпикардальной коронарной артерии (ТТГ 3–5) после восстановления антеградного кровотока, диаметр ИСКА не менее 2,5 мм, полученное информированное согласие на проведение ЧКВ.

Критерии невключения: наличие ИМ в анамнезе, пациенты с реваскуляризацией миокарда в анамнезе по поводу хронической ишемической болезни сердца, истинный кардиогенный шок, пациенты с циррозом печени, состояния и заболевания, при которых невозможно проведение двойной антиагрегантной терапии, беременность.

Критериям включения и невключения в исследование соответствовало 159 пациентов основной группы с острым ИМпСТ и массивным коронарным тромбозом (ТТГ 3–5). Для разработки математической модели вероятности развития массивного коронарного тромбоза на основании клинико-инструментальных данных использованы показатели 78 пациентов с незначительным коронарным тромбозом (ТТГ 0–2).

Пациентам основной группы с острым ИМпСТ, обусловленным массивным коронарным тромбозом ИСКА (159 пациентов), выполнено первичное ЧКВ по поводу острого ИМпСТ. В 1-й группе (79 пациентов) применялась общепринятая методика ЧКВ, восстановление антеградного коронарного кровотока и имплантация стента

в остаточное стенотическое поражение, которая выполнялась в течение «индексной» процедуры; это была группа НСКА. Во 2-й группе (80 пациентов) применялась методика двухэтапного эндоваскулярного вмешательства: 1-м этапом – восстановление антеградного коронарного кровотока до уровня не менее ТІМІ 3 с помощью минимальной инвазивной механической стратегии (МИМС) и 2-м этапом – контрольная коронароангиография (КАГ) не менее чем через 5–7 суток с последующей оценкой степени потери просвета ИСКА по данным количественного коронарного анализа (в случае потери просвета > 50% выполнялась имплантация стента, при потере просвета артерии < 50% имплантация стента не выполнялась); это была группа ОКВ (**Рисунок 2**).

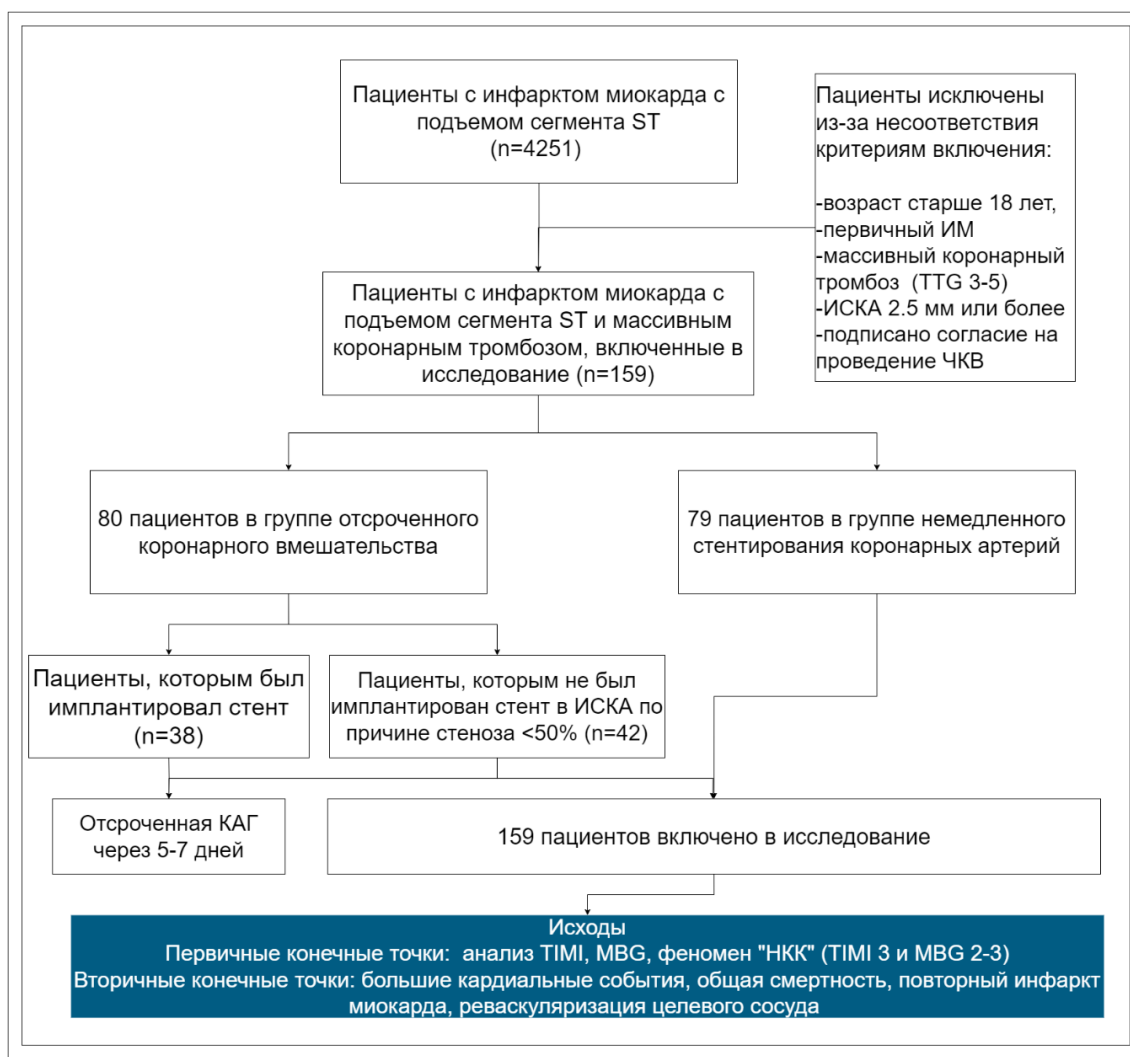


Рисунок 2 – Блок-схема исследования между группами немедленного стентирования и отсроченного коронарного вмешательства

Выбор метода эндоваскулярного лечения оставался на усмотрение врача по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения. В выборе метода лечения

участвовали опытные специалисты со стажем работы не менее 5 лет и средним количеством выполнения ЧКВ при ОКС не менее 120 вмешательств в год. При выборе стратегии ОКВ оперирующий хирург действовал согласно разработанному алгоритму отбора на вмешательство.

Первичная (ангиографическая) конечная точка: анализ кровотока по TIMI и миокардиального контрастирования по MBG непосредственно сразу после процедуры ЧКВ и на контрольном исследовании для группы ОКВ, а также анализ комбинации показателей кровотока по TIMI 3 и миокардиального пропитывания по MBG, резолюции сегмента ST по ЭКГ как диагностика феномена “no reflow” и степени резорбции тромботических масс по TTG на контрольном исследовании для группы ОКВ.

Диагностика феномена «невосстановленного коронарного кровотока»:

- степень оптимальной миокардиальной перфузии миокарда определяли в случае достижения коронарного кровотока до TIMI 3 в сочетании со степенью миокардиального контрастирования по MBG 2–3, а также оценивали резолюцией сегмента ST $\geq 70\%$ на ЭКГ в течение 90 мин после процедуры;
- степень неадекватной реперфузии миокарда, т.е. феномен “no reflow”, определяли в случае коронарного кровотока по TIMI 3 и степени миокардиального контрастирования – MBG 0–1, а также в случае резолюции сегмента ST $< 70\%$ на ЭКГ в течение 90 мин после процедуры.

Вторичная (клиническая) комбинированная конечная точка: частота больших коронарных событий, включающая в себя общую смертность, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию целевого сосуда в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения, также отдельно оценивали частоту «больших» кровотечений (классификация тяжести кровотечения согласно критериям группы TIMI).

Оценку отдаленных клинических событий осуществляли путем госпитального или амбулаторного визита, анализа данных единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) и методом структурированного телефонного опроса.

Отдельно изучаемую подгруппу составили пациенты с ОКВ, которым имплантация стента не выполнялась с оценкой исходов по таким же первичным и вторичным точкам. Всего был 121 пациент – 79 в группе НСКА и 42 из группы ОКВ, которым по результатам контрольной КАГ не проводилась имплантация стента.

Коронарография

КАГ остается «золотым стандартом» в диагностике острого ИМпСТ для определения анатомии коронарного русла и верификации ИСКА. Ангиография коронарного русла выполнялась на современных плоско-детекторных ангиографических установках Philips или General Electric с применением преимущественно трансрадиального доступа.

При КАГ оценивали показатель коронарного кровотока, степень миокардиального контрастирования, степень тромботической нагрузки: оценка коронарного кровотока выполнялась по шкале TIMI flow Grad, степень миокардиального контрастирования – по шкале Myocardial Blush Grade, степень тромботической нагрузки – по шкале TIMI thrombuss grade score (TTG) [Gibson C.M. et al., 2001]. Под массивным коронарным тромбозом мы подразумевали степень тромботической нагрузки, соответствующий уровню 3–5 по шкале TTG. Оценка степени тромботической нагрузки выполнялась исключительно после восстановления кровотока по ИСКА [Sianos G. et al., 2007]. Для объективной оценки диаметра просвета, степени процента и протяженности стенотического поражения коронарных артерий, чтобы исключить оценку процента стеноза «на глаз», использовался автоматический анализ количественной коронарной ангиографии (QCA) на специальном программном обеспечении рабочих станции ангиографических комплексов Philips и General Electric на приложении типа Stenosis analysis.

Для более точного измерения применялась калибровка изображения по объекту. Полученный процент диаметра степени потери просвета округляли в сторону большего до кратного 10.

Ангиографический значимый стеноз определялся как $> 50\%$ степени потери просвета [Tonino P.A. et al., 2010] по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии.

Счет простого количества стенозов основывался на суммировании поражений в хирургических сегментах коронарных артерий [Gensini, G.G. et al., 1983].

Для оценки тяжести поражения коронарного русла использовалась анатомическая шкала оценки риска SYNTAX score. Расчет суммарного балла выполнялся через официальный сайт: <https://syntaxscore.org/>

Методика отсроченного эндоваскулярного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной артерии

Методика отсроченного эндоваскулярного коронарного вмешательства подразумевает выполнение первичного ЧКВ в два этапа. Первый этап – так называемая индексная процедура, направленная на восстановление и достижение стабильного антеградного коронарного кровотока в ИСКА не менее уровня ТІМІ 3 с применением МИМС и параллельным созданием оптимальной гипокоагуляционной среды. В случае наличия коронарного кровотока ТІМІ 3 на этапе диагностической процедуры МИМС, соответственно, не выполняется. Под «стабильным» коронарным кровотоком подразумевается наличие антеградного кровотока по эпикардиальной ИСКА уровня не менее чем ТІМІ 3 на серии (не менее 3) контрольных ангиографических съемок с интервалом в 10 мин. МИМС включает в себя минимальное вмешательство на ИСКА, т.е. восстановления кровотока происходит путем выполнения механической реканализации коронарным проводником; если антеградный кровоток не восстановлен, проводниковая механическая реканализация сочетается со стандартной баллонной ангиопластикой (диаметр баллонного катетера не должен превышать 2,0 мм) и/или мануальной вакуумной тромбоаспирации (аспирационный катетер 6 Fr Export, Asap). Параллельная цепь – создание оптимального фармакологического сопровождения, т.е. гипокоагуляционной среды, направленной на разрешение тромбоза, уменьшение его объема и «эмбологенности» с использованием блокаторов Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов (эптифибатид, тирофибан) или прямых ингибиторов тромбина (бивалирудин) в сочетании с применением современных блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) и ацетилсалициловой кислоты.

Второй этап – это выполнение контрольной ангиографии не позже чем через 5–7 суток после «индексной» процедуры, оценка состояния эпикардиальной ИСКА: кровотока по ТІМІ, миокардиального пропитывания по MBG, степени тромботической нагрузки по TTG, а также степени потери просвета, протяженности стенотического поражения и диаметра артерии по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии. При достижении резорбции тромботических масс более 70% от исходного и наличии остаточного стенотического поражения более 50% выполнялась имплантация стента с лекарственным покрытием. В случае достижения резорбции тромботических масс более 70% от исходного и отсутствия ангиографически значимого

стенотического поражения или наличия стенотического поражения менее 50% имплантация стента в ИСКА не выполнялась. В случае отрицательной динамики или отсутствия регресса тромботических масс имплантация стента также не выполнялась.

Фармакологическое сопровождение процедуры отсроченного эндоваскулярного коронарного вмешательства

На этапе скорой медицинской помощи пациенты должны получать нагрузочные дозы двух антиагрегантов: 300 мг ацетилсалициловой кислоты в сочетании с нагрузочной дозой клопидогрела 600 мг или тикагрелора 180 мг [Аверков О.В. и соавт., 2020]. Далее для создания оптимальной гипокоагуляционной среды все пациенты с восстановленным коронарным кровотоком должны получать блокаторы П₂/У₁₂ гликопротеиновых рецепторов на срок от 24 до 48 ч. В качестве антикоагулянта назначается непрерывное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг до достижения целевого уровня гепаринизации, который оценивается по определению активированного времени свертывания (activated clotting time – АСТ), целевой показатель должен составлять 300–350 с. По завершении введения блокаторов П₂/У₁₂ гликопротеиновых рецепторов, т.е. после 24–48 ч, дальнейшая инфузия гепарина натрия не проводится. На период до контрольной КАГ после 24–48 ч и до 5–7 суток в качестве усиления антиагрегантной терапии клопидогрел назначается в дозе 150 мг/сут, в случае применения тикагрелора дозировка не превышает рекомендованной и составляет 180 мг, далее – по 75 мг/сут и 180 мг/сут соответственно. На период с первого дня поступления в стационар и до выписки в качестве усиления противовоспалительной терапии назначаются максимально допустимые дозы аторвастатина 80 мг/сут, что позволяет воздействовать на нестабильную атеросклеротическую бляшку, все пациенты также должны получать стандартную терапию, рекомендованную при остром ИМ, в виде β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости – диуретики и ингибиторы протонной помпы.

Кровотечения, возникшие в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения, оценивались на основании классификации тяжести кровотечения согласно критериям группы TIMI [Mehran R. et al., 2011].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты мета-анализа клинических исследований, посвященных изучению эффективности ОСКА при ИМпСТ с массивным коронарным тромбозом

Результат мета-анализа показал, что в группах отсроченного стентирования при ангиографии значимо реже диагностируют “no reflow”: при оценке эпикардального кровотока TIMI < 3 (ОШ 2,00; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,49–2,69; $p < 0,00001$; $I^2 = 16\%$), при оценке миокардиальной перфузии MBG < 2 (ОШ 4,69; 95% ДИ: 1,98–11,14; $p = 0,0005$; $I^2 = 59\%$), при оценке CFTC (средняя разность (СР) 10,29; 95% ДИ: 0,96–19,62; $p = 0,03$; $I^2 = 96\%$).

Анализ вторичных конечных точек показал: МАСЕ реже встречаются в группах ОСКА (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,04–1,60; $p = 0,02$; $I^2 = 42\%$), что становится более значимо при анализе исследований с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) (ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,28–2,62; $p = 0,0009$; $I^2 = 41\%$). Наиболее значимый клинический эффект снижения МАСЕ отмечен в 5 исследованиях ($n = 656$) с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) и средним периодом до повторного вмешательства от 4 до 7 дней (ОШ 3,15; 95% ДИ: 1,86–5,32; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$). Обратную тенденцию – преимущество в группе НСКА – наблюдали при анализе исследований с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) и средним периодом до повторного вмешательства 48 часов или меньше (ОШ 0,60; 95% ДИ: 0,30–1,19; $p = 0,14$; $I^2 = 20\%$).

При этом между группами НСКА и ОСКА не обнаружено статистически значимой разницы по показателям общей смертности ($p = 0,31$), сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,49$), необходимости повторной реваскуляризации ($p = 0,66$), резолюции сегмента ST > 70% ($p = 0,65$). В группах ОСКА отмечена выраженная тенденция к снижению встречаемости повторного ИМ (ОШ 1,28; 95% ДИ: 0,95–1,73; $p = 0,10$; $I^2 = 0\%$), а также к сохранению большей массы миокарда при анализе ФВ ЛЖ в отсроченном периоде (СР -0,79; 95% ДИ: от -1,61 до -0,04; $p = 0,06$; $I^2 = 36\%$). В соответствии с воронкообразными графиками определены систематические ошибки данных публикаций (**Рисунок 3**).

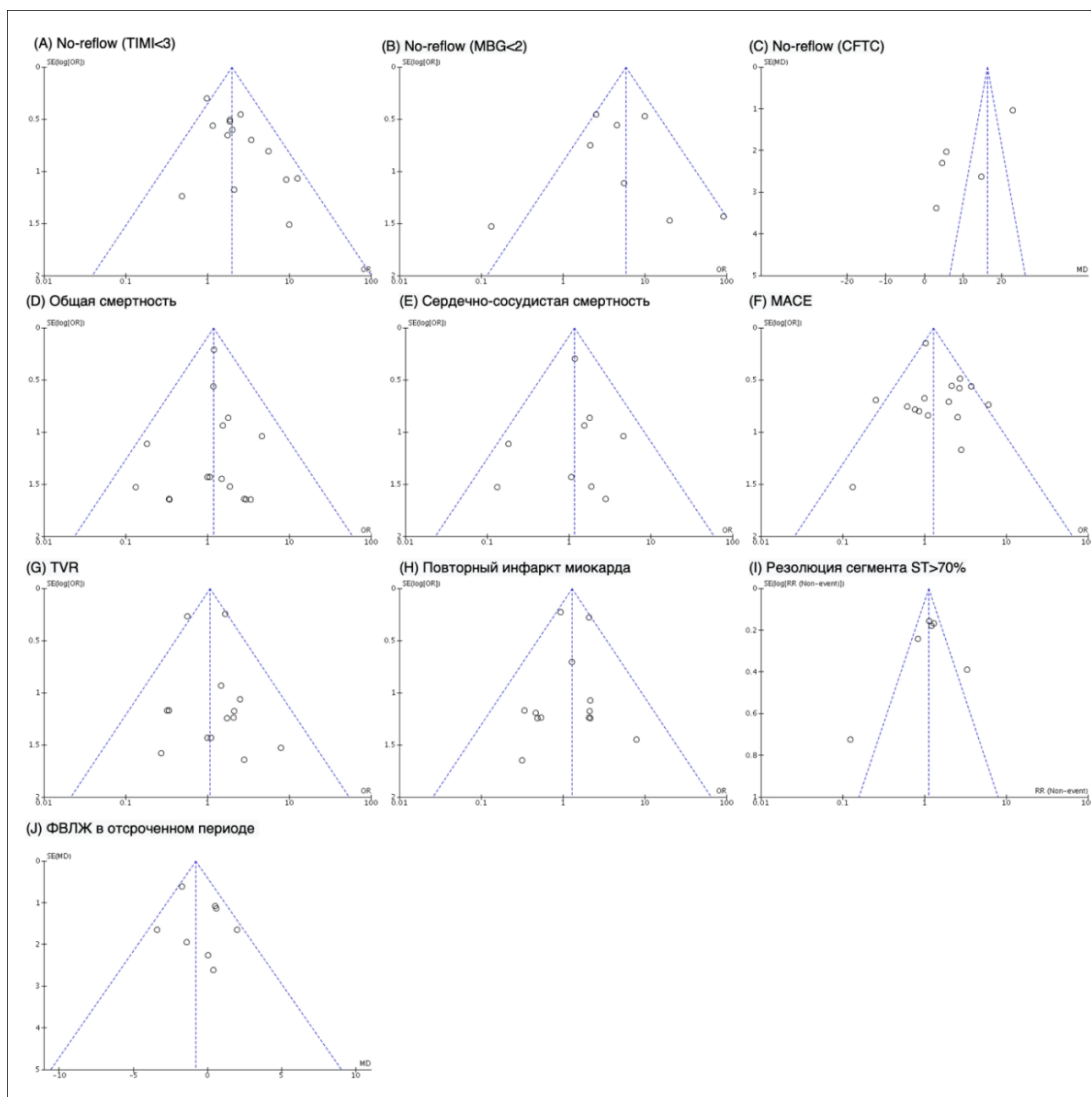


Рисунок 3 – Воронкообразные диаграммы

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Нами проанализированы демографические, клинические и анамнестические данные 159 пациентов с ИМпСТ с доказанным массивным тромбозом (**Таблица 1**).

Среди пациентов с ИМпСТ, имеющих признаки массивного коронарного тромбоза, чаще встречались мужчины, средних лет, половина из которых курили, $\frac{3}{4}$ имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), в $\frac{2}{3}$ случаях – дислипидемию, каждый пятый – сахарный диабет, в среднем по группе индекс массы тела (ИМТ) был несколько повышен. Среднее время от начала болей до госпитализации составило 3 часа. У каждого пятого пациента на догоспитальном этапе была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ). В качестве двойной дезагрегантной терапии все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту, в качестве второго компонента у $\frac{2}{3}$ пациентов использован клопидогрел, в $\frac{1}{3}$ случаев – тикагрелор.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинико-демографических данных пациентов основной группы, включенных в исследование (159 пациентов)

Показатель	Значение (n = 159)
Возраст (M ± SD, 95% ДИ), лет	56 ± 12,7 (54–58)
Мужской пол, n (%)	128 (80,5)
Курение, n (%)	87 (54,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	115 (72,3)
Сахарный диабет, n (%)	33 (20,8)
ИМТ (Me (Q1-Q3)), кг/м ²	28 (25–30,5)
Срок ИМ (Me (Q1-Q3)), часы	3 (2,5–5)
Локализация ИМ, n (%):	
- передний ИМ	82 (51,6)
- боковой ИМ	13 (8,2)
- задний ИМ	1 (0,6)
- нижний ИМ	63 (39,6)
Ацетилсалициловая кислота	159 (100)
Клопидогрел, n (%)	108 (67,9)
Тикагрелор, n (%)	51 (32,1)
Применение ТЛТ, n (%)	31 (19,5)
ОСН Killip (Me (Q1-Q3))	1 (1–2)
ОСН Killip I, n (%)	97 (61)
ОСН Killip II, n (%)	52 (32,7)
ОСН Killip III, n (%)	10 (6,3)
ОСН Killip IV, n (%)	0 (0)
Тропонин кач., n (%)	145 (91)
ФВ (M ± SD, 95% ДИ), %	48,3 ± 9,5 (46,7–49,9)
КСО (Me (Q1-Q3)), мл	62 (46–86)
КДО (Me (Q1-Q3)), мл	122 (102–151)

По локализации ИМ в половине случаев регистрировали передний, чуть реже – нижний и каждый 10-й пациент имел нижнебоковую локализацию ИМ. При анализе пациентов по выраженности поражения коронарного русла одно-сосудистое поражение имели чуть более половины пациентов, двухсосудистое – около трети пациентов и каждый шестой имел трехсосудистое поражение. Медианное количество стенозов – 1,

медианный Syntax score составил 17. 2/3 пациентов не имели клинических признаков сердечной недостаточности (ОСН I по Killip), 1/3 пациентов – ОСН II по Killip.

В соответствии с протоколом исследования все включенные пациенты были разделены на 2 практически равные группы: НСКА и ОКВ. По исходным клинико-лабораторным данным пациенты обеих групп были относительно сбалансированы между собой по возрасту, полу, ИМТ, наличию и выраженности ОСН, сопутствующей соматической патологией, однако, в группе ОКВ было больше пациентов с АГ и дольше период от начала болей до госпитализации. Время «дверь – ангиография» у пациентов без ТЛТ не превышало 15 мин (**Таблица 2**).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинических данных пациентов между группами НСКА и ОКВ

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
Возраст (M ± SD, 95% ДИ), лет	55,8 ± 11,8 (53,2–58,5)	56,3 ± 13,7 (53,2–59,3)	0,828
Мужской пол, n (%)	67 (84,8)	61 (76,3)	0,173
Курение, n (%)	49 (62)	38 (47,5)	0,066
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (64,6)	64 (80)	0,03*
Сахарный диабет, n (%)	15 (19)	18 (22,5)	0,585
Глюкоза (Me (Q1–Q3)), ммоль/л	7,1 (5,6–8,5)	6,5 (5,5–8)	0,164
ИМТ (Me (Q1–Q3)), кг/м ²	28 (25,5–30,6)	28 (25–30)	0,652
Среднее время от начала болей до госпитализации ИМ (Me (Q1–Q3)), ч	3 (2,5–4)	4 (3–7)	0,002*
Тропонин кач., n (%)	72 (91)	73 (91)	1,000
ОСН Killip (Me (Q1–Q3))	1 (1–2)	1 (1–2)	0,167
ОСН Killip I, n (%)	52 (65,8)	45 (56,3)	0,216
ОСН Killip II, n (%)	24 (30,4)	28 (35)	0,535
ОСН Killip III, n (%)	3 (3,8)	7 (8,8)	0,328
ОСН Killip IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
* Статистическая значимость различий.			

Согласно результатам лабораторных исследований, проведенных на момент госпитализации (**Таблица 3**), в среднем по группам показатели находились в пределах нормальных значений, кроме повышенного уровня триглицеридов и ЛПНП у пациентов группы НСКА. В группе НСКА был выше уровень холестерина, более высокие значения

общего белка, у большего числа пациентов отмечался нейтрофилез. Межгрупповые различия по лабораторным данным не влияют на первичную конечную точку.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика лабораторных данных пациентов между группами НСКА и ОКВ

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
КФК (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	787 (366–1909)	707,5 (337–1141)	0,087
КФК-МВ (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	91,3 (36–176)	75 (37,5–139)	0,351
Холестерин (M ± SD, 95% ДИ), ммоль/л	5,9 ± 1,1 (5,6–6,1)	5,1 ± 1,5 (4,7–5,4)	< 0,001*
Триглицериды (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,6 (1,2–2,8)	1,5 (1,3–2,6)	0,789
ЛПНП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	3,8 (2,5–4,6)	2,3 (2–3,8)	0,086
ЛПВП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,1 (0,73–1,2)	1,1 (0,77–1,4)	0,699
Общий белок (Ме (Q1–Q3)), г/л	72 (69–75)	69 (64–73,5)	0,01*
Креатинин (Ме (Q1–Q3)), мкмоль/л	84 (78–91)	86 (78–92)	0,621
Общий билирубин (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	11 (7,9–16,9)	11,1 (6,8–18,6)	0,444
Эритроциты (M ± SD, 95% ДИ), 10 ¹² /л	4,6 ± 0,6 (4,5–4,7)	4,5 ± 0,8 (4,3–4,7)	0,582
RDWC (M ± SD, 95% ДИ)	14,8 ± 1,1 (13,5–16,1)	12,9 ± 2,2 (12,4–13,4)	0,057
RDWS (Ме (Q1–Q3))	41 (40–42)	43,2 (42–51,1)	0,139
Гемоглобин (Ме (Q1–Q3)), г/л	139,5 (131–152)	138 (122–152)	0,408
Гематокрит (Ме (Q1–Q3)), %	41,7 (37,9–44)	41,3 (36–44,5)	0,690
Средний объем эритроцита (Ме (Q1–Q3)), фл	93,8 (89,2–100,1)	85,9 (80–90,9)	0,026*
Гранулоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	7,1 (6,3–7,8)	7,5 (5,7–8,8)	0,810
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), %	21 (14–27)	21,8 (15,5–27,3)	0,548
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	2,14 (1,4–3,2)	2 (1,5–2,5)	0,668
Тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	239 (197,5–272)	238 (206–292)	0,632
Тромбокрит (Ме (Q1–Q3)), %	25,5 (12–32)	18,4 (17–25)	0,716
Средний объем тромбоцита (Ме (Q1–Q3)), фл	7,8 (7–7,9)	7,9 (7,1–8,5)	0,594
Крупные тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), %	16 (14–31)	13,7 (12,1–20,8)	0,143
Лейкоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	10,4 (8–13,9)	10 (7,8–12,8)	0,386
Нейтрофилы (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	7,2 (5–10,3)	5,6 (3,8–6,4)	< 0,001*
МНО (Ме (Q1–Q3))	1,09 (1–1,14)	1,1 (1–1,2)	0,07
АЧТВ (Ме (Q1–Q3)), с	29 (26,3–32)	30,4 (26,7–35,4)	0,11
Фибриноген (Ме (Q1–Q3)), г/л	4 (3,3–4,9)	4,2 (3,5–5,3)	0,08
* Статистическая значимость различий.			

По локализации ИМ пациенты при поступлении были сопоставимы, практически в равном соотношении регистрировали передний и нижний ИМ, что подтверждалось при выполнении инвазивной КАГ и верификации соответствующей ИСКА (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика групп по локализации ИМ и ИСКА

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
Локализация ИМ, определенная по ЭКГ			
Передний ИМ, n (%)	44 (55,7)	38 (47,5)	0,301
Боковой ИМ, n (%)	8 (10,1)	5 (6,3)	0,402
Задний ИМ, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	0,497
Нижний ИМ, n (%)	26 (32,9)	37 (46,3)	0,086
ИСКА, по данным КАГ			
Ствол ЛКА, n (%)	1 (1,3)	4 (5)	0,367
ПМЖВ, n (%)	43 (54,4)	34 (42,5)	0,132
ОВ, n (%)	8 (10,1)	5 (6,3)	0,402
ВТК, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	0,497
ПКА, n (%)	26 (32,9)	37 (46,3)	0,086

Таблица 5 – Ангиографическая характеристика коронарного русла между группами НСКА и ОКВ

Тяжесть поражений коронарных артерий	Все пациенты (n = 159)	Группа НСКА (n = 79)	Группа ОКВ (n = 80)	p
Однососудистое, n (%)	87 (54,7)	35 (44,3)	52 (65)	0,009*
Двухсосудистое, n (%)	46 (28,9)	27 (32,4)	19 (23,8)	0,147
Трехсосудистое, n (%)	26 (16,4)	17 (21,5)	9 (11,3)	0,08
Количество стенозов, Me (Q1–Q3)	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,008*
Индекс Syntax (Me (Q1–Q3))	17 (11–22)	20 (17–23)	17 (8–17)	< 0,001*
ТІМІ ИСКА до индекса (Me (Q1–Q3))	–	1 (1–2)	1 (0–3)	0,857
МВГ ИСКА до индекса (Me (Q1–Q3))	–	0 (0–1)	0 (0–1)	0,943
ТТГ до (Me (Q1–Q3))	–	3 (3–4)	4 (3–4)	< 0,001*

* Статистическая значимость различий.

При анализе тяжести поражения коронарного русла, исходного кровотока, миокардиального пропитывания и степени тромботической нагрузки отмечается, что в группе ОКВ статистически значимо чаще встречалось однососудистое поражение коронарного русла, чем в группе НСКА, что также отражается при анализе количества

стенозов и значения индекса Syntax Score. Тем не менее при анализе частоты двухсосудистого или трехсосудистого поражения коронарного русла между группами, значимых отличий обнаружено не было. Группы были сопоставимы по кровотоку по шкале TIMI, однако выраженность тромботической нагрузки была значимо выше в группе ОКВ (Таблица 5).

Сравнительный анализ результатов клинических и ангиографических исходов в госпитальном периоде

В основном пациенты находились в стационаре не более 8 суток.

После выполнения первичного ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ с применением МИМС отмечается численно небольшое, но статистически значимое преимущество в состоянии эпикардального кровотока, как по шкале TIMI, так и по оценке микрососудистой перфузии по шкале MBG. Кроме того, частота резолюции сегмента ST $\geq 70\%$ по данным ЭКГ была также выше в группе ОКВ, и шансы выявления резолюции сегмента ST ≥ 70 при применении ОКВ увеличивалась в 2,8 раза (95% ДИ: 1,3–13,6) по сравнению с НСКА, между указанными параметрами отмечалась средняя связь ($V = 0,219$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика ангиографических данных и резолюции сегмента ST после выполнения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
<i>После процедуры ЧКВ / «индексной» процедуры</i>			
TIMI (Me (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	< 0,001*
TIMI после стентирования ОКВ (Me (Q1–Q3))	–	3 (3–3)	–
MBG (Me (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–2,5)	0,03*
Резолюция сегмента ST $\geq 70\%$, n (%)	51 (64,6)	67 (84)	0,006*
* Статистическая значимость различий.			

В исследование вошли пациенты с выполненной ТЛТ на этапе скорой медицинской помощи. По частоте применения ТЛТ на догоспитальном этапе значимых отличий между группами не было (Таблица 7). В случае подтверждения эффективности ТЛТ КАГ откладывалась на период от 6 до 24 часов. При неэффективности ТЛТ КАГ выполнялась в экстренном порядке. В случае неэффективности ТЛТ и пациентам без ТЛТ выполнялось механическое восстановление кровотока. В группе ОКВ у большинства пациентов применялась МИМС, разница в частоте применения

транслюминальной баллонной ангиопластики или катетеров мануальной вакуумной аспирации, с целью восстановления антеградного коронарного кровотока, обнаружено не было. В анализ также включены пациенты, поступившие с признаками спонтанной реперфузии в ИСКА, подтвержденной ЭКГ и субъективным регрессом клинической симптоматики. Спонтанная реперфузия встречалась в группе ОКВ с большей частотой, чем в группе НСКА.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика частоты применения ТЛТ, устройств для восстановления кровотока между группами НСКА и ОКВ

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
Спонтанная реперфузия, n (%)	10 (12,7)	25 (31,3)	0,005*
Применение ТЛТ, n (%)	17 (21,5)	14 (17,5)	0,522
МИМС, n (%)	0 (0)	52 (66,7)	< 0,001*
Баллонная ангиопластика, n (%)	38 (52,8)	32 (41)	0,149
Тромбэкстракция, n (%)	32 (40,5)	36 (45)	0,567
* Статистическая значимость различий.			

Контрольное исследование и второй этап эндоваскулярного вмешательства выполнялся в среднем через 6 суток (Me (Q1–Q3): 6 (5–8)). После выполнения первичного ЧКВ в группе НСКА и второго этапа в группе ОКВ были получены высокие значения эпикардального кровотока по шкале TIMI и очевидное преимущество в микрососудистой перфузии по шкале MBG в группе ОКВ в сравнении с группой НСКА.

Важно, что примерно в половине случаев у пациентов в группе ОКВ удалось избежать имплантации стента.

По частоте развития феномена «невосстановленного коронарного кровотока» в виде анализа комбинированного ангиографического показателя эпикардального кровотока по TIMI и тканевой миокардиальной перфузии по MBG установлено, что ангиографические показатели кровотока TIMI 3 в сочетании с миокардиальной перфузией MBG 2–3 статистически значимо лучше в группе ОКВ, чем в группе НСКА. Шансы выявления кровотока TIMI 3 при MBG 2–3 в группе ОКВ увеличивались в 2,9 раза (95% ДИ: 1,03–6,4) по сравнению с группой НСКА. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V = 0,214$) (**Таблица 8**).

Таблица 8 – Ангиографические критерии степени эпикардального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии до и после выполнения ЧКВ в группах ОКВ и НСКА

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
ТІМІ до индекс (Ме (Q1–Q3))	1 (1–2)	1 (0–3)	0,857
МВG до индекс (Ме (Q1–Q3))	0 (0–1)	0 (0–1)	0,943
ТІМІ после прямого для НСКА и контроль для ОКВ (Ме (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	< 0,001*
МВG после прямого для НСКА и контроль для ОКВ (Ме (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–2)	< 0,001*
Число пациентов, n (%):			
- с комбинированным показателем ТІМІ 3, МВG 2–3	54 (68,4)	69 (86,3)	0,007*
- с имплантацией стента	79 (100)	38 (47,5)	< 0,001*

* Статистическая значимость различий.

Необходимо отметить, что у большей части пациентов в группе ОКВ при контрольной КАГ сохраняется состояние коронарного кровотока ТІМІ 3 и миокардиальной перфузии МВG-2 и происходит резорбция тромботических масс. В группе ОКВ при контрольной КАГ выраженность коронарного тромбоза у 75 (93,8%) пациентов снизилась, у 3 (3,8%) осталась на прежнем уровне, у 2 (2,4%) пациентов увеличилась. Методика ОКВ показала свою эффективность в снижении выраженности массивного внутрикоронарного тромбоза, о чем свидетельствует изменение частоты градации ТТG 3 и ТТG 4, что, однако, не было значимым при анализе градации ТТG 5 (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика регрессии внутрикоронарного тромбоза после проведенного лечения в группе ОКВ

Показатель	При первичной КАГ	При контрольной КАГ	p
ТТG, Ме (Q1–Q3)	4 (3–4)	0 (0–2)	< 0,001*
ТТG градация 1, n (%)	0 (0)	7 (8,8)	0,007*
ТТG градация 2, n (%)	0 (0)	19 (23,8)	< 0,001*
ТТG градация 3, n (%)	27 (33,8)	3 (3,8)	< 0,001*
ТТG градация 4, n (%)	44 (55)	1 (1,3)	< 0,001*
ТТG градация 5, n (%)	9 (11,3)	4 (5,1)	0,180

* Статистическая значимость различий.

При проведении второго этапа вмешательства при ОКВ у большей части пациентов отмечается изменение размеров как самой эпикардиальной артерии, так и степени стенотического поражения. К контрольному исследованию у 81% пациентов увеличился диаметр артерии, у 92% уменьшилась протяженность целевого поражения, у 71% уменьшилась степень потери просвета целевого поражения. При проведении контрольной КАГ увеличение диаметра ИСКА, уменьшение протяженности целевого поражения и степени потери просвета было статистически значимым (**Таблица 10**).

Таблица 10 – Характеристика динамики показателей ИСКА в группе ОКВ после «индексной» процедуры и при контрольном исследовании

Показатель	После «индексной» процедуры	При контрольном исследовании	р
Диаметр (Me (Q1–Q3)), мм	3,5 (3–3,8)	3,6 (3,2–4,1)	< 0,001*
Протяженность стеноза (Me (Q1–Q3)), мм	25,5 (20–32)	17 (17–25)	< 0,001*
Степень стеноза (Me (Q1–Q3)), %	70 (50–80)	50 (20–70)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.			

Несмотря на то что группа ОКВ демонстрирует очевидное преимущество по профилактике феномена «невосстановленного коронарного кровотока» по ангиографическим показателям эпикардиального кровотока по TIMI и тканевой миокардиальной перфузии по MBG, по данным трансторакальной Эхо-КГ среднее значение ФВ ЛЖ, объемов сердца после процедуры ЧКВ между группами не различались (**Таблица 11**).

Таблица 11 – Характеристика КДО, КСО, ФВ после проведенного лечения в зависимости от исследуемой группы

Показатель	Методика лечения		р
	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	
ФВ ЛЖ (M ± SD, (95% ДИ)), %	49,2 ± 10,1 (46,8–51,5)	47,4 ± 8,8 (45,3–49,5)	0,263
КДО (Me (Q1–Q3)), мл	130 (113,5–154)	118(98–143)	0,076
КСО (Me (Q1–Q3)), мл	64 (46–90)	59 (44–75)	0,331

При анализе кардиальных осложнений в госпитальном периоде и в течение 30 суток значимого различия в частоте развития MACE между группами не выявлено. Во время госпитализации 2 пациента из группы ОКВ (2,5%) и 2 пациента из группы НСКА (2,5%) перенесли нефатальные большие кровотечения. Однако одному из

пациентов в группе ОКВ потребовалось проведение повторной экстренной КАГ и реваскуляризации ИСКА в периоде между «индексной» процедурой и контрольной. У пациента имел место сопутствующий гематологический диагноз в виде подтвержденной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (Таблица 12).

Таблица 12 – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном и ближайшем периоде наблюдения

Показатель	ОКВ (n = 80)	ИСКА (n = 79)	p
МАСЕ, n (%)	5 (6,3)	4 (5,1)	1,000
Смерть, n (%)	2 (2,5)	2 (2,5)	1,000
Повторный ИМ, n (%)	2 (2,5)	1 (1,3)	1,000
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (1,3)	1 (1,3)	1,000
Большие кровотечения (по ТИМІ), n (%)	2 (2,5)	2 (2,5)	1,000

Алгоритм отбора на методику отсроченного коронарного вмешательства

(Рисунок 4)

Пациенты с верифицированным острым ИМпСТ в пределах 12 часов от начала заболевания доставляются в лечебное учреждение, в структуре которого есть отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, работающее в круглосуточном режиме и обладающее возможностью выполнения инвазивной катетеризации сердца. У пациента с вероятностью наличия массивного коронарного тромбоза ИСКА и, как следствие, потенциального кандидата на применение методики ИСКА для выполнения КАГ, с учетом достаточного опыта оператора, предпочтительно использовать дистальный радиальный доступ, с целью снижения вероятности окклюзии лучевой артерии, необходимой для выполнения повторного исследования в течение «индексной» госпитализации. Выполняется полипроекционная КАГ, по результатам которой в сопоставлении с ЭКГ-критериями верифицируется ИСКА, далее выполняется оценка кровотока по шкале ТИМІ, степени тромботической нагрузки по ТТГ и степени потери просвета по данным количественной коронарной ангиографии (QCA). В случае наличия кровотока ТИМІ 3, степени тромботической нагрузки ТТГ 3–5 и потери просвета артерии < 90% пациент может быть рассмотрен на методику ОКВ. При наличии кровотока ТИМІ 3 и степени тромботической нагрузки ТТГ 0–2 применяется стандартное ЧКВ с имплантацией стента.

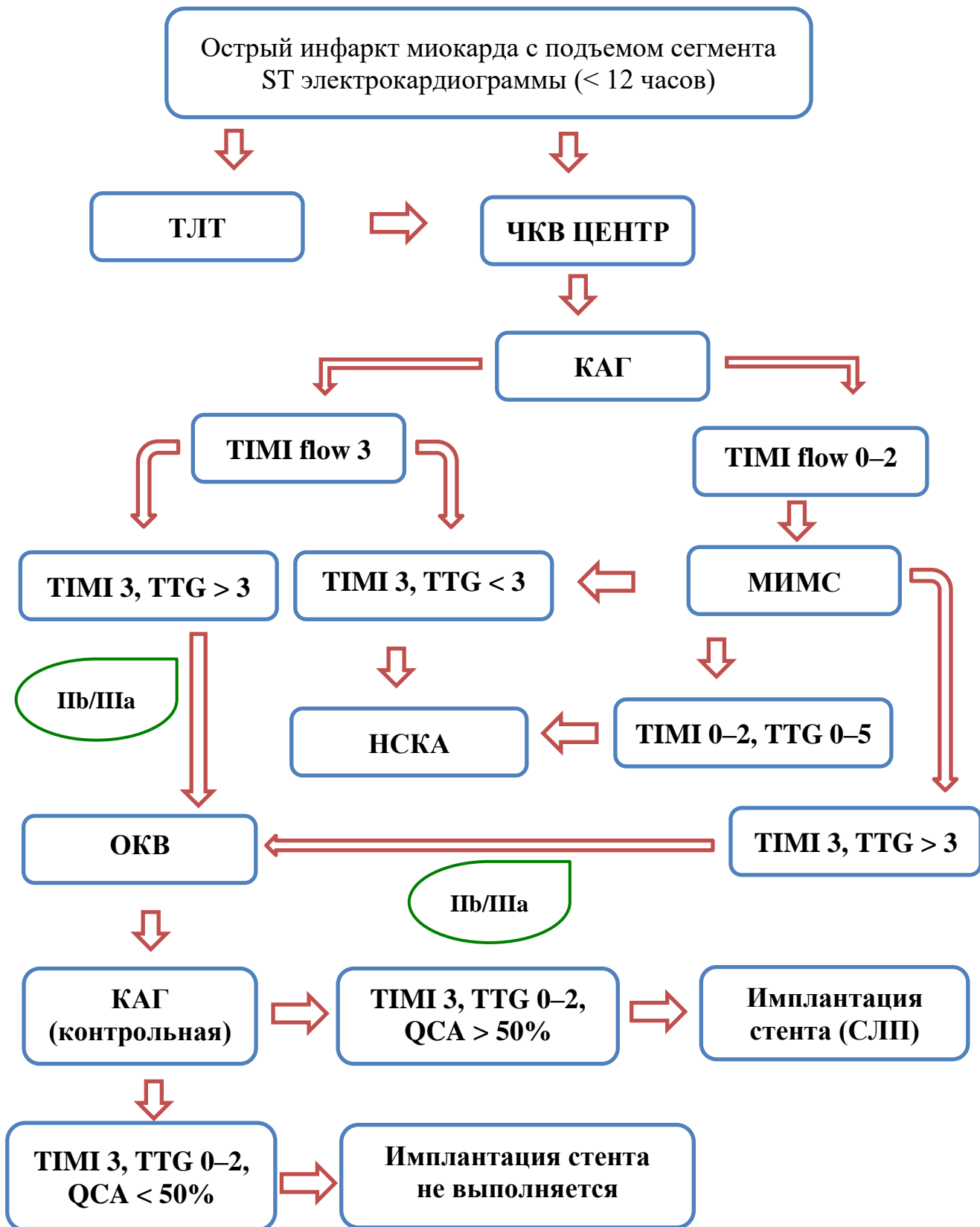


Рисунок 4 – Алгоритм отбора больных на тактику отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной коронарной артерии

При коронарном кровотоке TIMI 0, в случае острой тотальной тромботической окклюзии, и TIMI 1–2 и/или потери просвета артерии > 90% с целью восстановления антеградного коронарного кровотока до TIMI 3, необходимо применить МИМС. Важно помнить: при верификации острой тотальной тромботической окклюзии по данным ангиографии, что определяется в большинстве случаев у данной когорты пациентов, не стоит оценивать степень тромботической нагрузки ИСКА как TTG 5 – это приводит к ошибочной интерпретации массивного коронарного тромбоза. Таким образом, степень тромботической нагрузки необходимо повторно переоценивать после реканализации и восстановления антеградного кровотока. Если с помощью МИМС удается восстановить и стабилизироваться кровотоков на уровне TIMI 3 и степень тромботической нагрузки определяется как TTG 3–5, а потеря просвета артерии < 90%, пациент может быть рассмотрен на методику ОСКА. В случае невозможности достижения стабильного коронарного кровотока уровня TIMI 3 или наличия степени тромботической нагрузки уровня TTG 0–2, не рекомендуется применять методику ОКВ. После отбора кандидата на применение методики ОКВ необходимо обеспечить соответствующее фармакологическое сопровождение, обязательна инфузия ингибиторов GP IIb/IIIa не менее чем на 24 часа. Контрольное исследование должно быть выполнено в течение индексной госпитализации, но не ранее чем через 5–7 дней. В случае рецидива ИМ и повторной окклюзия ИСКА показано экстренное ЧКВ с имплантацией стента.

Сравнительный анализ отдаленных результатов группы отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования коронарных артерий

Медианный период наблюдения за пациентами составил 46 месяцев ((Q1-Q3): 27-62), без значимого различия между группами НСКА (Me (Q1-Q3): 46 (13-64) и ОКВ (Me (Q1-Q3): 47 (39-60)).

Анализ фракции выброса левого желудочка

В отсроченном периоде для анализа были доступны данные 61 (77,2%) пациента группы НСКА и 65 (81,2%) пациентов группы ОКВ. В группе ОКВ ФВ ЛЖ была достоверно выше, а объемы ЛЖ достоверно ниже, чем в группе НСКА (**Таблица 13**).

В отдаленном периоде наблюдения нами не выявлено значимых различий в частоте кардиальных осложнений, общей смертности и развитии кровотечений между группами лечения (**Таблица 14**).

Таблица 13 – Характеристика динамики показателей эхокардиографии в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения между группами ОКВ и НСКА

Показатель	Методика лечения		p
	НСКА (n = 61)	ОКВ (n = 65)	
ФВ ЛЖ при контрольном исследовании (M ± SD, 95% ДИ), %	48,2 ± 7,7 (44,7–51,7)	55,6 ± 6,7 (52,8–58,2)	0,001
КДО при контрольном исследовании (Me (Q1–Q3), мл)	145 (130,5–187)	105 (92–123,5)	0,003*
КСО при контрольном исследовании (Me (Q1–Q3), мл)	79,5 (48–95)	45 (42–50,5)	0,017*
* Статистическая значимость различий.			

Таблица 14 – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном периоде и в отсроченном периоде наблюдения

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
МАСЕ, n (%)	18 (22,8)	10 (12,5)	0,09
Смерть, n (%)	9 (11,4)	7 (8,8)	0,609
Повторный ИМ, n (%)	4 (5,1)	2 (2,5)	0,443
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	5 (6,3)	1 (1,3)	0,14
Большие кровотечения, n (%)	4 (5)	4 (5)	1,000

При проведении анализа Каплана – Мейера нами не выявлено различий в бессобытийной выживаемости, общей смертности, в риске развития повторного инфаркта миокарда и повторной реваскуляризация целевого сосуда от исходной группы лечения, оцененных с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ)

При оценке бессобытийной выживаемости у пациентов после проведенного вмешательства в зависимости от группы лечения статистически значимых различий выявлено не было (p = 0,1), однако наблюдается тенденция к преимуществу в группе ОКВ. Средний срок развития МАСЕ в группе ОКВ составил 74,8 ± 2,7 мес., а в группе НСКА – 78,7 ± 4,3 мес. и достоверно не различался (**Рисунок 5**).

Общая смертность

При оценке выживаемости у пациентов после проведенного вмешательства в зависимости от группы лечения различий не выявлено (p = 0,667). Средний срок смертности в группе ОКВ – 77,8 ± 2,2 мес., в группе НСКА – 88 ± 3,7 мес. (**Рисунок 6**).

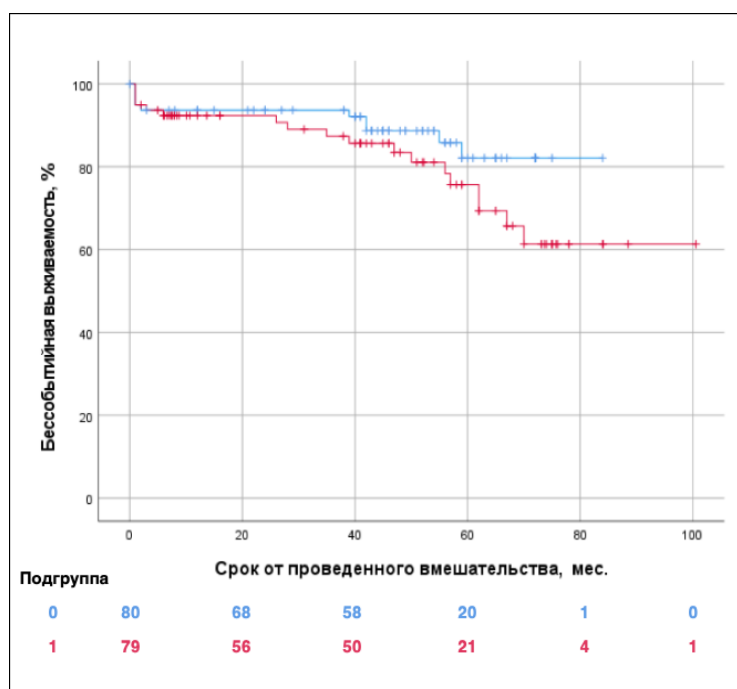


Рисунок 5 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную выживаемость (MACE) пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

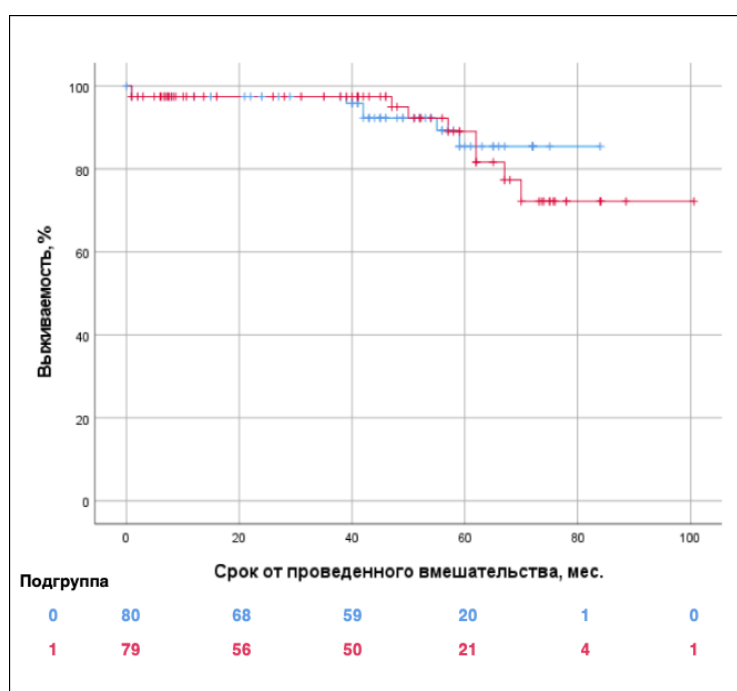


Рисунок 6 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

Повторный инфаркт миокарда

Зависимость риска развития повторного ИМ от исходной группы лечения была статистически незначимой ($p = 0,397$). Средний срок развития повторного ИМ в группе ОКВ составил $81,8 \pm 1,5$ мес., в группе НСКА – $95,4 \pm 2,5$ мес. (**Рисунок 7**).

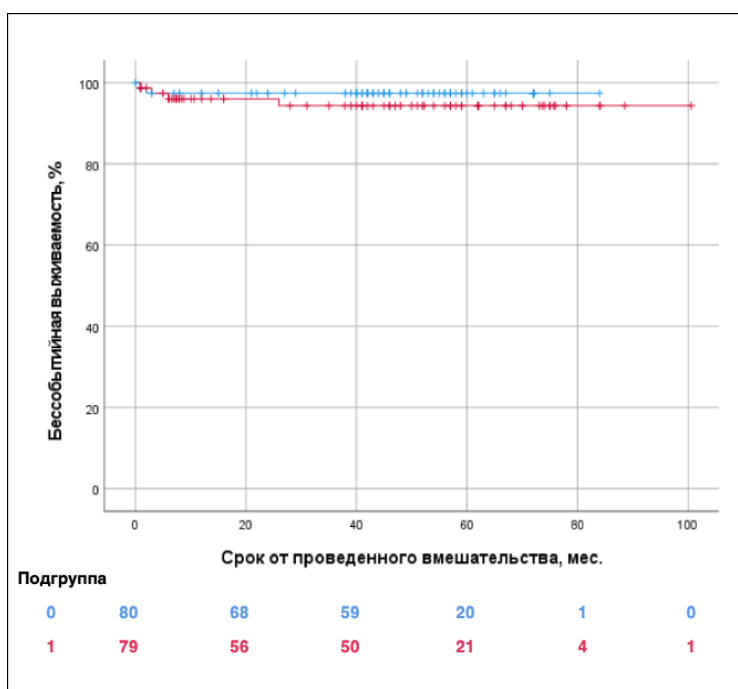


Рисунок 7 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (повторный инфаркт миокарда) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения

Повторная реваскуляризация целевого сосуда

Необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда в зависимости от исходной группы лечения была статистически незначимой ($p = 0,12$). Средний срок развития повторной реваскуляризации целевого сосуда в группе ОКВ был $82,9 \pm 1,1$ мес., а в группе НСКА – $94,3 \pm 2,7$ мес. (**Рисунок 8**).

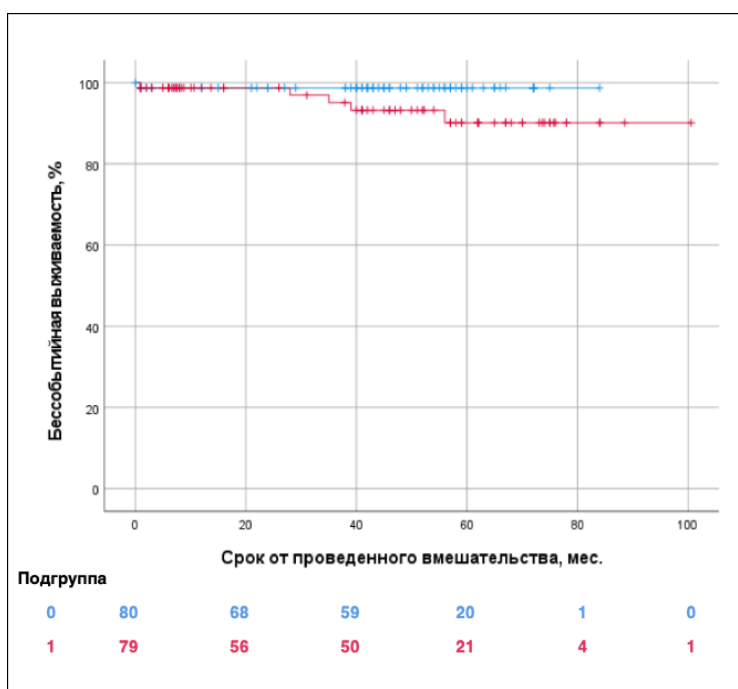


Рисунок 8 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения

Сравнительный анализ госпитальных клинико-ангиографических результатов подгруппы ОКВ без имплантации стента и группы НСКА

По исходным клиническим данными пациенты группы НСКА (79 пациентов) и ОКВ без имплантации стента (42 пациента) были относительно сбалансированы между собой, в том числе по возрасту, полу, ИМТ, развитию ОСН, сопутствующей АГ и сахарному диабету, за исключением более длительного срока ИМ в подгруппе ОКВ без имплантации стента (**Таблица 15**). При анализе исходных лабораторных показателей обращает на себя внимание в группе НСКА большая доля пациентов с гиперлипидемией и, соответственно, более высокие показатели уровня общего холестерина.

В подгруппе ОКВ без имплантации стента в биохимическом анализе крови фиксировались более низкие значения общего белка, при оценке общего анализа крови более низкие значения среднего объема эритроцита, а также количества нейтрофилов, но более высокие значения среднего объема тромбоцита в сравнении с группой НСКА. При анализе коагулограммы в подгруппе ОКВ без имплантации стента были более высокие значения МНО в сравнении с НСКА (**Таблица 16**).

Полученные различия по лабораторным данным между группами не влияют на первичную конечную точку.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика анамнестических и клинических данных пациентов между группой НСКА и подгруппой ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
Возраст (M ± SD, 95% ДИ), лет	55,8 ± 11,8 (53,2–58,5)	54 ± 13,1 (49,9–58,1)	0,440
Мужской пол, n (%)	67 (84,8)	34 (81)	0,613
Курение, n (%)	49 (62)	21 (50)	0,202
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (64,6)	33 (78,6)	0,111
Сахарный диабет, n (%)	15 (19)	8 (19)	1,000
ИМТ (Me (Q1–Q3)), кг/м ²	28 (25,5–30,6)	29 (25–31)	0,930
Срок ИМ (Me (Q1–Q3)), часы	3 (2,5–4)	4,5 (3–8)	0,004*
ОСН Killip (Me (Q1–Q3))	1 (1-2)	1 (1–2)	0,776
ОСН Killip I, n (%)	52 (65,8)	27 (64,3)	0,866
ОСН Killip II, n (%)	24 (30,4)	17 (40,5)	0,264
ОСН Killip III, n (%)	3 (3,8)	3 (7,1)	0,417
ОСН Killip IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
* Статистическая значимость различий.			

Таблица 16. Сравнительная характеристика лабораторных данных пациентов между группой НСКА и подгруппой ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
Тропонин кач., n (%)	72 (91)	39 (92,9)	0,2
Глюкоза (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	7,1 (5,6–8,5)	6 (5,2–8)	0,07
Общий белок (Ме (Q1–Q3)), г/л	72 (69–75)	68,5 (64–72)	< 0,001*
КФК (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	787 (366–1909)	712,5 (371–1113)	0,126
КФК-МВ (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	91,3 (36–176)	70 (40–143)	0,561
Холестерин (M ± SD, 95% ДИ), ммоль/л	5,9 ± 1,1 (5,6–6,1)	4,6 ± 1,4 (4,1–5)	< 0,001*
Гиперлипидемия, n (%)	64 (81)	13 (31)	< 0,001*
Триглицериды (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,6 (1,2–2,8)	1,5 (1,3–2,2)	0,759
ЛПНП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	3,8 (2,5–4,6)	2,6 (2–3,36)	0,08
ЛПВП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,1 (0,73–1,2)	1 (0,74–1,4)	0,854
Общий билирубин (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	11 (7,9–16,9)	10,9 (6,7–18,2)	0,303
Креатинин (Ме (Q1–Q3)), мкмоль/л	84 (78–91)	86 (78–95)	0,440
Эритроциты (M ± SD, 95% ДИ), 10 ¹² /л	4,6 ± 0,6 (4,5–4,7)	4,5 ± 0,9 (4,2–4,8)	0,620
RDWC (M ± SD, 95% ДИ)	14,8 ± 1,1 (13,5–16,1)	13,2 ± 2 (12,5–13,8)	0,08
RDWS (Ме (Q1–Q3))	41 (40–42)	43,2 (42–48)	0,159
Гемоглобин (Ме (Q1–Q3)), г/л	139,5 (131–152)	138 (123–152)	0,720
Гематокрит (Ме (Q1–Q3)), %	41,7 (37,9–44)	40,5 (36–44,5)	0,545
Средний объем эритроцита (Ме (Q1–Q3)), фл	93,8 (89,2–100,1)	86,4 (77,2–93,4)	0,045*
Гранулоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	7,1 (6,3–7,8)	7,6 (6,4–9)	0,631
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), %	21 (14–27)	23 (17,6–27)	0,276
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	2,14 (1,4–3,2)	2,1 (1,5–2,5)	0,748
Тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	239 (197,5–272)	237 (205–284)	0,996
Тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), %	25,5 (12–32)	19 (17–27)	0,863
Ср. объем тромбоцита (Ме (Q1–Q3)), фл	7,8 (7–7,9)	8 (7,2–8,3)	0,4
Крупные тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), %	16 (14–31)	14,4 (11,9–32)	0,297
Лейкоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	10,4 (8–13,9)	10,6 (7,9–12,8)	0,707
Нейтрофилы (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	7,2 (5–10,3)	5 (3,5–6,3)	< 0,001*
МНО (Ме (Q1–Q3))	1,09 (1–1,14)	1,15 (1–1,2)	0,005*
АЧТВ (Ме (Q1–Q3)), с	29 (26,3–32)	31 (27,5–35)	0,055
Фибриноген (Ме (Q1–Q3)), г/л	4 (3,3–4,9)	4,3 (3,2–5,6)	0,114

* Статистическая значимость различий.

По локализации ИМ в подгруппе ОКВ без имплантации стента чаще регистрировался ИМ нижней локализации, что ожидаемо соответствовало более частому поражению правой коронарной артерии (ПКА). В группе НСКА встречалось более частое поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в сравнении с подгруппой ОКВ (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика локализации ИМ и ИСКА в группе НСКА и подгруппе ОКВ без стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
<i>ИСКА, по данным КАГ</i>			
Ствол ЛКА, n (%)	1 (1,3)	2 (4,8)	0,276
ПМЖВ, n (%)	43 (54,4)	14 (33,3)	0,03*
ОВ, n (%)	8 (10,1)	4 (9,5)	1,000
ВТК, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1,000
ПКА, n (%)	26 (32,9)	22 (52,4)	0,04*
<i>Локализация ИМ, определенная по ЭКГ</i>			
Передний ИМ, n (%)	44 (55,7)	16 (38,1)	0,065
Боковой ИМ, n (%)	8 (10,1)	4 (9,5)	1,000
Задний ИМ, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1,000
Нижний ИМ, n (%)	26 (32,9)	22 (52,4)	0,04*
* Статистическая значимость различий.			

При анализе всей группы (n = 121) пациентов по поражению коронарного русла однососудистое поражение имели 62 (51,2%) пациента, двухсосудистое – 36 (29,8%) пациентов и трехсосудистое, соответственно, 23 (19%). Медианное количество стенозов – 1, медианный Syntax score составил 17.

В результате анализа исходных ангиографических данных по поражению коронарного русла в подгруппе ОКВ без стента отмечается более широкое распространения однососудистого поражения коронарного русла в сравнении с группой НСКА, что также отражается при анализе количества и значения индекса Syntax Score.

При первичной КАГ состояние перфузии эпикардальной ИСКА по шкале TIMI было сопоставимым между подгруппами, тогда как выраженность тромбоза по шкале TTG была выше в группе ОКВ (Таблица 18).

Таблица 18 – Ангиографические характеристики коронарного русла между группой НСКА подгруппой нсОКВ

Тяжесть поражений коронарных артерий	Все пациенты (n = 121)	Группа НСКА (n = 79)	Группа нсОКВ (n = 42)	p
Однососудистое, n (%)	62 (51,2)	35 (44,3)	27 (64,3)	0,036*
Двухсосудистое, n (%)	36 (29,8)	27 (32,4)	9 (21,4)	0,144
Трехсосудистое, n (%)	23 (19)	17 (21,5)	6 (14,3)	0,466
Количество стенозов, Me (Q1–Q3)	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,051*
Индекс Syntax (Me (Q1–Q3))	17 (8–17)	20 (17–23)	17 (8–17)	< 0,001*
TIMI ИСКА до индекса (Me (Q1–Q3))		1 (1–2)	1 (0–2)	0,255
MBG ИСКА до индекса (Me (Q1–Q3))		0 (0–1)	0 (0–1)	0,643
TTG до (Me (Q1–Q3))		3 (3–4)	4 (3–4)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.				

Сравнительный анализ результатов клинических и ангиографических исходов в госпитальном периоде

После проведения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ отмечается небольшое, но значимое преимущество в состоянии эпикардального кровотока в группе ОКВ при оценке шкалы TIMI ($p < 0,001$); демонстрируется преимущество и при оценке микрососудистой перфузии по шкале MBG после первичного вмешательства ($p = 0,04$). Кроме того, при анализе резольции сегмента ST $\geq 70\%$ также отмечается преимущество в группе ОКВ без стента (51 (64,6%) и 39 (92,9%) ОШ 7,1; 95% ДИ: 2–25,2, $p < 0,001$). Между оцениваемыми признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,309$) (Таблица 19).

Таблица 19. Сравнительная характеристика ангиографических данных пациентов и резольции сегмента ST после выполнения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в подгруппе ОКВ без стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
<i>После процедуры ЧКВ / «индексной» процедуры</i>			
TIMI после индекса для ОКВ / прямого для НСКА (Me (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	< 0,001
MBG после индекса для ОКВ / прямого для НСКА (Me (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–2)	0,04*
Резольция сегмента ST $\geq 70\%$	51 (64,6)	39 (92,9)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.			

По частоте применения ТЛТ на догоспитальном этапе и доле пациентов с признаками спонтанной реперфузии в ИСКА между группой НСКА и подгруппой ОКВ без стента значимых отличий не было. В случае неэффективности ТЛТ, как и пациентам без ТЛТ выполнялось механическое восстановление кровотока. В группе ОКВ у большинства пациентов – 31 (75,6%) – применялась МИМС, однако разницы в частоте применения транслюминальной баллонной ангиопластики или катетеров мануальной вакуумной аспирации, с целью восстановления антеградного коронарного кровотока, обнаружено не было (**Таблица 20**).

Таблица 20. Сравнительная характеристика частоты применения ТЛТ, устройств для восстановления кровотока между группой НСКА и подгруппой ОКВ

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
Спонтанная реперфузия, n (%)	10 (12,7)	10 (23,8)	0,130
Применение ТЛТ, n (%)	17 (21,5)	8 (19)	0,817
МИМС, n (%)	0 (0)	31 (75,6)	< 0,001*
Баллонная ангиопластика, n (%)	38 (52,8)	19 (46,3)	0,511
Тромбэкстракция, n (%)	32 (40,5)	22 (52,4)	0,211
* Статистическая значимость различий.			

Контрольная КАГ выполнялась в среднем через 6 суток. На этом этапе сохраняются высокие значения эпикардиальной кровотока по шкале ТИМІ и очевидное преимущество в микрососудистой перфузии в подгруппе ОКВ без стента в сравнении с группой НСКА (**Таблица 21**).

Таблица 21. Ангиографические критерии степени эпикардиального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии после выполнения ЧКВ в группе НСКА и подгруппе ОКВ без стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
ТИМІ до индекс (Ме (Q1–Q3))	1 (1–2)	1 (0–2)	0,255
МВГ до индекс (Ме (Q1–Q3))	0 (0–1)	0 (0–1)	0,643
ТИМІ после прямого для НСКА и контроль для нсОКВ (Ме (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	0,035*
МВГ после прямого для НСКА и контроль для нсОКВ (Ме (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–3)	0,003*
Число пациентов с комбинированным показателем ТИМІ 3, МВГ 2–3, n (%)	54 (68,4)	39 (92,9)	0,003*
* Статистическая значимость различий.			

По встречаемости частоты развития феномена «невосстановленного коронарного кровотока» в виде анализа комбинированного ангиографического показателя эпикардального кровотока по TIMI и тканевой миокардиальной перфузии по MBG установлено, что ангиографические показатели кровотока TIMI 3 в сочетании с миокардиальной перфузией MBG 2–3 статистически значимо чаще отмечаются в подгруппе ОКВ без стента, чем в группе НСКА (54 (68,4%) и 39 (92,9%); ОШ 6; 95% ДИ: 1,7–21,3; $p = 0,003$). Между сопоставляемыми признаками установлена связь средней силы ($V = 0,277$).

Что касается состояния коронарного кровотока и миокардиальной перфузии в подгруппе ОКВ без имплантации стента, на контрольной КАГ у большей части пациентов сохраняется состояние кровотока TIMI 3 и миокардиальной перфузии MBG 2 и происходит резорбция тромботических масс в сравнении с группой НСКА.

В результате проведенного лечения при контрольной КАГ статистически значимо уменьшилась выраженность внутрикоронарного тромбоза в подгруппе ОКВ без стента: у 40 пациентов (95,2%) выраженность коронарного тромбоза снизилась, у 2 пациентов (4,8%) увеличилась. Согласно полученным результатам, методика ОКВ показала свою эффективность в снижении выраженности массивного внутрикоронарного тромбоза, что отмечается при анализе частоты градации TTG 3 и TTG 4, но не было значимым при анализе градации TTG 5 (**Таблица 22**).

Таблица 22 – Динамика регрессии внутрикоронарного тромбоза после проведенного лечения в группе нсОКВ

Показатель	При первичной КАГ	При контрольной КАГ	p
TTG (Me (Q1–Q3))	4 (3–4)	0 (0–1)	< 0,001*
TTG градация 1, n (%)	0 (0)	5 (11,9)	0,055*
TTG градация 2, n (%)	0 (0)	6 (14,3)	0,026*
TTG градация 3, n (%)	11 (26,2)	2 (4,8)	0,022*
TTG градация 4, n (%)	25 (59,5)	0 (0)	< 0,001*
TTG градация 5, n (%)	6 (14,3)	2 (4,8)	0,289

* Статистическая значимость различий.

После проведенного лечения в госпитальном периоде характеристики эхокардиографии у пациентов между подгруппами НСКА и ОКВ без стента были сопоставимы между собой, в том числе при анализе ФВ ЛЖ, КДО, КСО (**Таблица 23**).

Таблица 23 – Характеристика КДО, КСО, ФВ после проведенного лечения в зависимости от исследуемой группы

Показатель	Методика лечения		p
	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	
ФВ ЛЖ (M ± SD, 95% ДИ)	49,2 ± 10,1 (46,8–51,5)	48,1 ± 7,4 (45,5–50,7)	0,581
КДО (Me (Q1–Q3)), мл	130 (113,5–154)	117,5 (98–143)	0,209
КСО (Me (Q1–Q3)), мл	64 (46–90)	65 (51–86)	0,785

Кардиальные осложнения оценивались в госпитальном периоде и в течение 30 суток. Значимого различия в частоте развития МАСЕ между группами не выявлено. Ни одному из пациентов в подгруппе ОКВ без стента не потребовалось проведение повторной экстренной КАГ и реваскуляризации ИСКА в периоде между «индексной» процедурой и контрольной (Таблица 24).

Таблица 24 – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном и в ближайшем периоде наблюдения

Показатель	нсОКВ (n = 42)	НСКА (n = 79)	p
МАСЕ, n (%)	2 (4,8)	4 (5,1)	1,000
Смерть, n (%)	1 (2,4)	2 (2,5)	1,000
Повторный ИМ, n (%)	0 (0)	1 (1,3)	1,000
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (2,4)	1 (1,3)	0,647
Большие кровотечения, n (%)	1 (2,4)	2 (2,5)	1,000

Сравнительный анализ отдаленных результатов подгруппы ОКВ без стента и НСКА

При анализе отдаленных результатов в подгруппе ОКВ без стента и группе НСКА частота развития МАСЕ, общей смертности, повторного ИМ, необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда не различались (Таблица 25).

Таблица 25 – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном и отсроченном периоде наблюдения

Показатель	нсОКВ (n = 42)	НСКА (n = 79)	p
МАСЕ, n (%)	6 (14,3)	18 (22,8)	0,349
Смерть, n (%)	4 (9,5)	9 (11,4)	1,000
Повторный ИМ, n (%)	1 (2,4)	4 (5,1)	0,657
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (2,4)	5 (6,3)	0,663
Большие кровотечения, n (%)	2 (5,2)	4 (5)	1,000

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ)

Зависимость риска развития МАСЕ от исходной группы лечения (нсОКВ / НСКА), оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ($p = 0,349$). Средний срок развития МАСЕ в группе нсОКВ был $63,9 \pm 3,1$ мес., в группе НСКА – $78,7 \pm 4,3$ мес. (Рисунок 9).

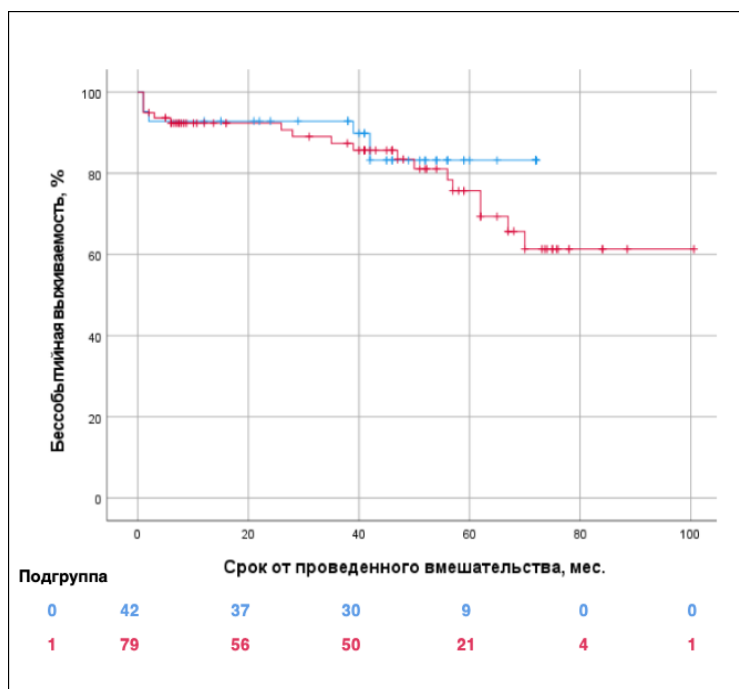


Рисунок 9 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (МАСЕ) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов нсОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

Общая смертность

При оценке выживаемости у пациентов после проведенного вмешательства в зависимости от группы лечения статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,894$).

Средний срок смертности в группе нсОКВ составил $67,2 \pm 2,3$ мес., в группе НСКА – $88,1 \pm 3,7$ мес. (Рисунок 10).

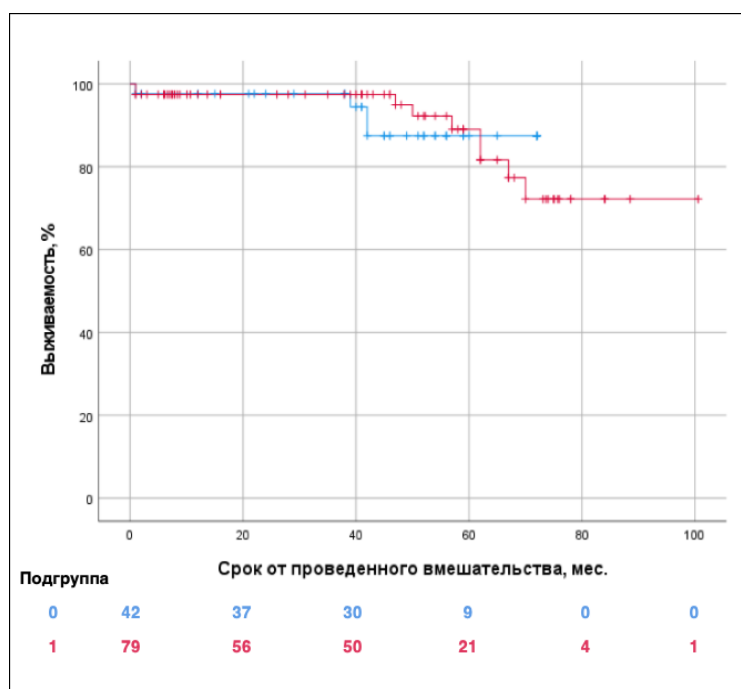


Рисунок 10 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов нсОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

Повторный инфаркт миокарда

Зависимость риска повторного ИМ от исходной группы лечения (нсОКВ / НСКА), оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ($p = 0,472$).

Средний срок развития повторного ИМ в группе нсОКВ был $70,3 \pm 1,7$ мес., в группе НСКА – $95,4 \pm 2,5$ мес. (**Рисунок 11**).

Повторная реваскуляризация целевого сосуда

Зависимость риска повторной реваскуляризации целевого сосуда от исходной группы лечения, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ($p = 0,324$).

Средний срок развития повторной реваскуляризации целевого сосуда в группе нсОКВ составил $70,3 \pm 1,7$ мес., в группе НСКА – $94,27 \pm 2,7$ мес. (**Рисунок 12**).

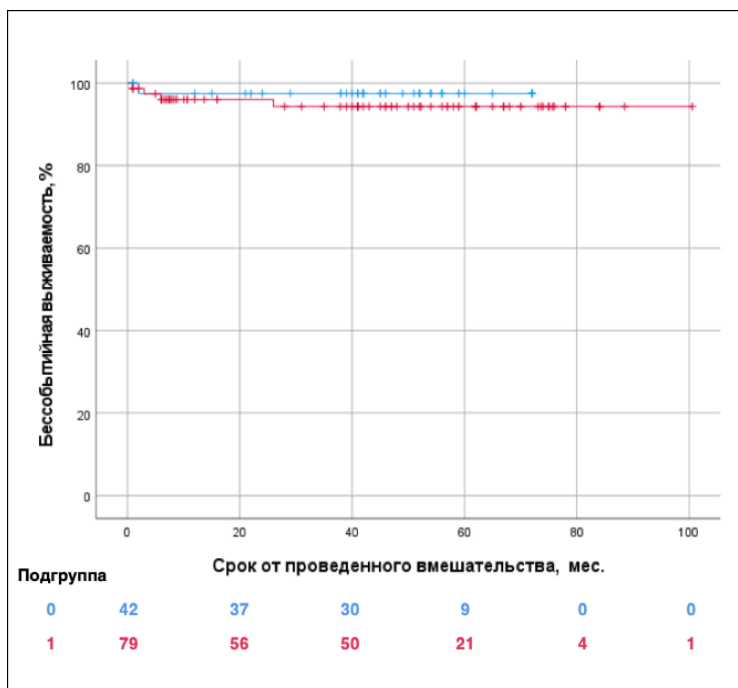


Рисунок 11 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (повторный ИМ) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов нОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

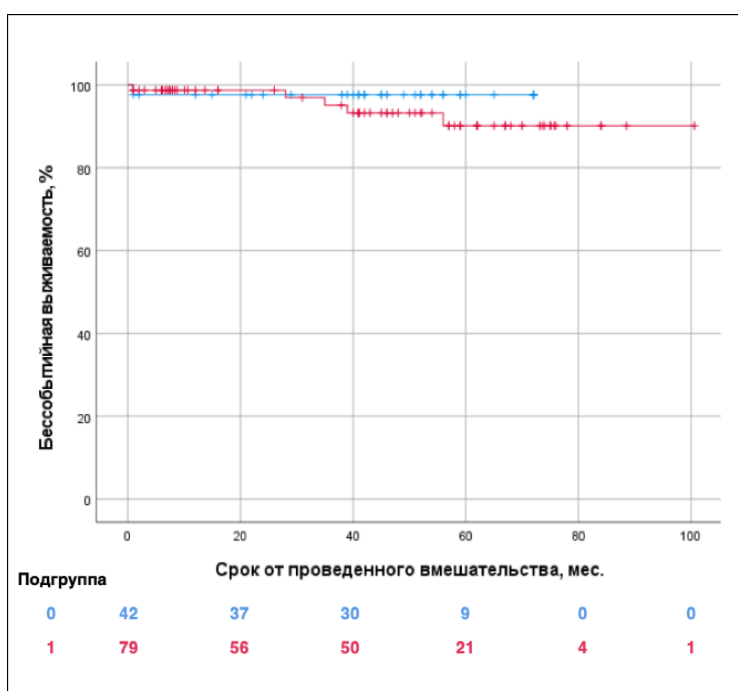


Рисунок 12 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (повторная реваскуляризация целевого сосуда) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов нОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

Прогнозирование развития массивного коронарного тромбоза ИСКА при ИМпСТ

Для построения математической модели массивного коронарного тромбоза в анализ включены клинические и лабораторные данные 78 пациентов, имеющих незначительную степень тромботической нагрузки ИСКА (ТТГ 0–2), и 159 пациентов с высокой тромботической нагрузкой (всего – 237 пациентов с ИМпСТ). Средний возраст исследуемых составил 67 лет, 80% – мужчины. Такие показатели, как возраст, мужской пол, курение, ИМТ были сбалансированы между группами. По наличию сопутствующей АГ и сахарного диабета также не было отмечено ожидаемой значимой разницы. Однако удалось установить меньшую распространенность возникновения ИМ в бассейне ОВ и ВТК и большую частоту возникновения ИМ в бассейне ПКА в группе массивного тромбоза, соответственно, с закономерными изменениями при анализе частоты бокового, заднего и нижнего ИМ на ЭКГ (Таблица 26).

Таблица 26 – Первичные клинические и инструментальные данные

Показатель	Массивный коронарный тромбоз (n = 159)	Немассивный коронарный тромбоз (n = 78)	p
Возраст (M ± SD, 95% ДИ), лет	56 ± 12,7 (54–58)	66,4 ± 12,6 (65–67)	0,681
Мужской пол, n (%)	128 (80,5)	68 (87,2)	0,202
Курение, n (%)	87 (54,7)	46 (58,9)	0,535
Артериальная гипертензия, n (%)	115 (72,3)	53 (67,9)	0,486
Сахарный диабет, n (%)	33 (20,8)	18 (23,1)	0,683
ИМТ (Me (Q1–Q3)), кг/м ²	28 (25–30,5)	25,5 (20,6–28,8)	0,276
Срок ИМ (Me (Q1–Q3)), часы	3 (2,5–5)	3 (2,5–4)	0,08
ИСКА:			
- ствол ЛКА, n (%)	5 (3,1)	3 (3,8)	0,720
- ПМЖВ, n (%)	77 (48,4)	33 (42,3)	0,375
- ОВ, n (%)	13 (8,2)	22 (28,2)	< 0,001
- ВТК, n (%)	1 (0,6)	13 (16,7)	< 0,001
- ПКА, n (%)	63 (39,6)	7 (9)	< 0,001
Локализация ИМ:			
- передний ИМ, n (%)	82 (51,6)	36 (46,2)	0,433
- боковой ИМ, n (%)	13 (8,2)	23 (29,5)	< 0,001
- задний ИМ, n (%)	1 (0,6)	12 (15,4)	< 0,001
- нижний ИМ, n (%)	63 (39,6)	7 (9)	< 0,001

Анализ исходных лабораторных данных показал, что в группе массивного коронарного тромбоза обнаружены значимые различия в отношении общего билирубина, числа крупных тромбоцитов, а также МНО и фибриногена (Таблица 27).

Таблица 27 – Первичные лабораторные данные

Показатель	Массивный коронарный тромбоз (n = 159)	Немассивный коронарный тромбоз (n = 78)	p
Глюкоза (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	6,7 (5,6–8,4)	6,8 (5,8–8,8)	0,723
Общий белок (Ме (Q1–Q3)), г/л	71 (67–75)	72 (67–76)	0,519
КФК (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	724 (355–1379)	1229 (612–1855)	0,11
КФК-МВ (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	80 (37–150)	113,3 (57,3–219,1)	0,372
Холестерин (M ± SD, 95% ДИ), ммоль/л	5,45 ± 1,4 (5,2–5,7)	5,8 ± 1 (5,5–5,7)	0,18
Гиперлипидемия, n (%)	101 (63,5)	58 (74,4)	0,1
Триглицериды (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,6 (1,3–2,7)	1,6 (1,3–2,5)	0,766
ЛПНП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	2,4 (2–3,8)	2,2 (2–3,8)	0,753
ЛПВП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,1 (0,8–1,4)	0,9 (0,8–1,2)	0,733
Общий билирубин (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	11,1 (7,4–18,9)	9,2 (6,4–13,8)	0,008*
Эритроциты (M ± SD, 95% ДИ), 10 ¹² /л	4,6 ± 0,7 (4,4–4,7)	4,6 ± 0,6 (4,4–4,8)	0,472
Ср. объем эритроцита (Ме (Q1–Q3)), фл	86 (80,1–91,8)	87 (79–93)	0,387
Гемоглобин (Ме (Q1–Q3)), г/л	139 (128–152)	144 (131–151)	0,234
Гематокрит (Ме (Q1–Q3)), %	41,6 (36,5–44,5)	41,7 (38–44)	0,968
Гранулоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	7,5 (5,7–8,7)	7,7 (6,3–8,2)	0,845
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), %	21 (15,3–27,1)	18,6 (14–27)	0,688
Тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	238 (203,5–286)	238 (204–288)	0,904
Тромбокрит (Ме (Q1–Q3)), %	18,4 (17–26,7)	23,4 (17,3–32,1)	0,195
Средний объем тромбоцита (Ме (Q1–Q3)), фл	7,8 (7,1–8,4)	7,7 (7–8)	0,124
Крупные тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), %	14 (12,1–20,8)	11,9 (9,7–16)	0,011*
Лейкоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	10,1 (7,9–13,6)	9,7 (5,3–18,3)	0,624
Нейтрофилы (Ме (Q1–Q3)), 10 ⁹ /л	5,8 (4,3–8,2)	5,7 (4,5–8)	0,771
МНО (Ме (Q1–Q3))	1,1 (1,03–1,17)	1,08 (1,02–1,15)	0,054*
АЧТВ (Ме (Q1–Q3)), с	29,4 (26,5–33,2)	27,2 (25,4–29,7)	0,175
Фибриноген (Ме (Q1–Q3)), г/л	4,2 (3,4–5,2)	3,8 (3,0–4,5)	0,02*

* Статистическая значимость различий.

В дальнейшем была предпринята попытка создать математическую модель, позволяющую предсказывать вероятность развития массивного коронарного тромбоза в зависимости от различных клинических и лабораторных показателей. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция (1), включающая 5 предикторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -3,69 + 0,002 * X_{\text{тромб}} + 0,578 * X_{\text{МНО}} + 0,062 * X_{\text{АЧТВ}} + 2,09 * X_{\text{нижний}} + 0,086 * X_{\text{бил_общ}}; \quad (1)$$

где p – вероятность развития массивного коронарного тромбоза (в долях единицы); $X_{\text{тромб}}$ – количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$); $X_{\text{МНО}}$ – международное нормализованное отношение; $X_{\text{АЧТВ}}$ – активированное частичное тромбопластиновое время (с); $X_{\text{нижний}}$ – нижний инфаркт миокарда (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{бил_общий}}$ – общий билирубин сыворотки крови (мкмоль/л).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, наличие нижнего ИМ по данным электрокардиограммы, увеличение количества тромбоцитов, МНО, АЧТВ, а также значение общего билирубина имеет прямую связь с вероятностью возникновения массивного коронарного тромбоза.

Полученная прогностическая модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно коэффициенту детерминации Найджеркерка, модель (1) учитывает 30% факторов, определяющих развитие массивного коронарного тромбоза.

Определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами развития массивного коронарного тромбоза (**Таблица 28**).

Таблица 28 – Оценка связи предикторов модели (1) с шансами развития массивного коронарного тромбоза

Предиктор	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
Тромбоциты	1,001 (0,99–1,003)	0,700	1,002 (0,99–1,01)	0,424
МНО	2,4 (0,62–8,9)	0,207	1,8 (0,56–5,6)	0,323
АЧТВ	1,07 (1,02–1,12)	0,004	1,06 (1,02–1,11)	0,006*
Нижний ИМ	6,7 (2,9–15,4)	< 0,001*	8,1 (3,37–19,44)	< 0,001*
Билирубин общий	1,07 (1,02–1,12)	0,003*	1,1 (1,04–1,15)	0,001*
* Связь с предиктором статистически значима.				

С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции P. Полученная кривая представлена на **Рисунке 13**.

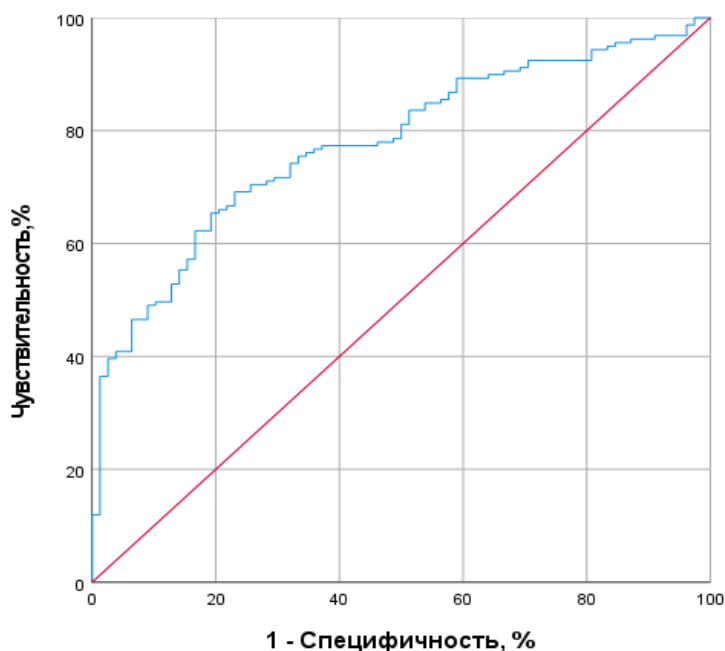


Рисунок 13 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза массивного коронарного тромбоза от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,777 \pm 0,03$ (95% ДИ: 0,718–0,836).

Значение логистической функции P в точке cut-off было 0,611. Пациентам со значениями P, равными 0,611 или выше, предсказывался высокий риск массивного коронарного тромбоза. При $P < 0,611$ прогнозировался низкий риск массивного коронарного тромбоза. Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cut-off составила 70,4% (112 верных прогнозов из 159 случаев наличия массивного коронарного тромбоза), специфичность – 74,4% (58 верных прогнозов из 78 случаев отсутствия массивного коронарного тромбоза). Общая диагностическая эффективность – 71,7%.

Согласно результатам, модель прогноза массивного коронарного тромбоза на основе таких показателей, как тромбоциты, МНО, АЧТВ, общий билирубин и наличие нижнего ИМ, обеспечивает точность предсказаний в 71,7%. Независимыми предикторами массивного коронарного тромбоза являются наличие нижнего инфаркта и уровень общего билирубина.

Выводы

1. По данным мета-анализа, отсроченное стентирование приводило к меньшей частоте развития феномена «невосстановленного коронарного кровотока» у пациентов с острым ИМпСТ при оценке эпикардального кровотока по TIMI < 3 (ОШ 2,00, 95% ДИ: 1,49–2,69; $p < 0,00001$; $I^2 = 16\%$), по CFTC (CP 10,29; 95% ДИ: 0,96–19,62; $p = 0,03$; $I^2 = 96\%$) и миокардиальной перфузии MBG < 2 (ОШ 4,69; 95% ДИ: 1,98–11,14; $p = 0,005$; $I^2 = 59\%$), а также значимо меньшей частоте больших сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,04–1,60; $p = 0,02$; $I^2 = 42\%$), особенно при исходном значении TTG ≥ 3 (ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,28–2,62; $p = 0,0009$; $I^2 = 41\%$) и среднем промежутке до повторного вмешательства от 4 до 7 дней (ОШ 3,15; 95% ДИ: 1,86–5,32; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$).
2. По данным собственного исследования, отсроченное коронарное вмешательство у пациентов с ИМпСТ, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, увеличивает шансы выявления кровотока TIMI 3, MBG 2–3 в 2,9 раза (95% ДИ: 1,03–6,4) и выявления резолюции сегмента ST ≥ 70 – в 2,8 раза (95% ДИ: 1,3–13,6).
3. Применение отсроченного коронарного вмешательства по сравнению с методикой немедленной имплантации стента у пациентов с ИМпСТ, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, не ухудшает краткосрочный и длительный прогноз в отношении смертности по любой причине (8,8% и 11,4%, $p = 0,609$), но имеется тенденция к более низкой частоте крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (12,5% и 22,8%, $p = 0,09$).
4. Применение методики отсроченного коронарного вмешательства позволяет в 52,5% случаев избежать имплантации стента и тем самым снижает вероятность развития стент-ассоциированных событий в ближайшем и отдаленном периоде.
5. При выполнении отсроченного стентирования на втором этапе вмешательства происходят изменения параметров эпикардальной артерии в сравнении с исходными данными: в 81% случаев увеличивается диаметр артерии (Me (Q1–Q3): 3,5 (3–3,8) и 3,6 (3,2–4,1), $p < 0,001$) и в 92% случаев уменьшается протяженность целевого поражения (25,5 (20–32) и 17 (17–25), $p < 0,001$), что приводит к лучшей калибровке размера стента.
6. На основании однофакторного и многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии было установлено, что предикторами развития

массивного коронарного тромбоза являются: нижняя локализация ИМ, количество тромбоцитов, величина МНО, АЧТВ и общий билирубин сыворотки крови, и была разработана модель развития массивного коронарного тромбоза. Проведен анализ регрессионной функции с помощью ROC-анализа. Чувствительность модели составила 70,4%, специфичность – 74,4%, что указывает на ее высокие прогностические качества.

Практические рекомендации

1. Разработанная прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза на основе лабораторных и инструментальных данных позволяет еще до проведения первичной КАГ у пациентов, поступивших с острым ИМпСТ, спрогнозировать выраженность тромботической нагрузки инфаркт-связанной коронарной артерии, тем самым заранее определить оптимальную тактику лечения. Это даст возможность снизить вероятность дистальной эмболизации фрагментами разрушенного тромба, как следствие – развития феномена «невосстановленного кровотока».
2. Отсроченное коронарное вмешательство на инфаркт-связанной артерии следует предлагать пациентам со «стабильным» коронарным кровотоком TIMI 3 и массивным коронарным тромбозом (соответствующим градации не менее 3 ангиографической классификации коронарного тромбоза TTG). Под стабильным коронарным кровотоком следует понимать наличие антеградного кровотока по эпикардиальной инфаркт-связанной коронарной артерии уровня не менее чем TIMI 3 на серии (не менее 3) контрольных ангиографических съемок с интервалом в 10 мин.
3. Для отбора пациента на тактику отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с массивным коронарным тромбозом рекомендовано использовать разработанный алгоритм.
4. При проведении отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной артерии у пациентов с массивным коронарным тромбозом оптимальный временной интервал до повторного исследования должен составлять не менее 5–7 суток.
5. Отсроченное коронарное вмешательство на инфаркт-связанной артерии не должно быть рекомендовано пациентам, у которых не удается достичь стабильного коронарного кровотока TIMI 3, и с незначительной степенью коронарного тромбоза (соответствующим градации 0–2 ангиографической классификации коронарного тромбоза TTG).

6. Методика отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной коронарной артерии должна сопровождаться комплексной фармакологической терапией, с созданием оптимальной гипокоагуляционной среды (аспирин, клопидогрел или тикагрелор, или прасугрел), нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, обязательно блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

в рецензируемых изданиях:

1. **Азаров А.В.** Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии / **А.В. Азаров**, С.П. Семитко, М.Г. Глезер, Р.В. Ахрамович, А.И. Малороев, И.С. Мельниченко, Г.Ю. Атаров, А.В. Лебедев // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 40–45 [**Scopus**].
2. **Азаров А.В.** Роль аспирационной тромбэктомии и отсроченного стентирования при проведении эндоваскулярного лечения у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии / **А.В. Азаров**, И.С. Мельниченко // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.** – 2018. – № 54–55. – С. 10–19.
3. **Азаров А.В.** Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена «slow/no-reflow» / **А.В. Азаров**, С.П. Семитко, А.С. Журавлев, Д.Г. Иоселиани, И.Х. Камолов, И.С. Мельниченко, О.В. Захарова, С.Н. Пузин, И.А. Ковальчук // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 6–13 [**Scopus**].
4. **Азаров А.В.** Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / **А.В. Азаров**, А.С. Журавлев, С.П. Семитко // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 103–108 [**Scopus**].

5. **Азаров А.В.** Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow / А.С. Журавлев, **А.В. Азаров**, С.П. Семитко, Д.Г. Иоселиани // **Кардиология**. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 99–105 [**Scopus**].
6. **Азаров А.В.** Госпитальные результаты отсроченного эндоваскулярного лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой и эктазией инфаркт-ответственной коронарной артерии / **А.В. Азаров**, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, И.С. Мельниченко, И.Р. Рафаели, А.Г. Ларин, С.А. Курносов // **Диагностическая и интервенционная радиология**. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 40–49.
7. **Азаров А.В.** Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ / **А.В. Азаров**, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, А.М. Бабунашвили, С.П. Семитко, И.Р. Рафаели, И.А. Ковальчук, И.Х. Камолов, Д.З. Масаева, Д.Г. Иоселиани // **Альманах клинической медицины**. – 2022. – Т. 50, № 2. – С. 77–93 [**Scopus**].
8. **Азаров А.В.** Прогнозирование развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-ответственной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / **А.В. Азаров**, А.С. Журавлев, М.Г. Глезер, С.П. Семитко, И.А. Ковальчук, Д.Г. Иоселиани // **Кардиология**. – 2023. – Т. 63, № 1. – С. 36–41 [**Scopus**].
9. **Азаров А.В.** Стратегия отсроченного вмешательства без имплантации стента при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной артерии / **А.В. Азаров**, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, И.Р. Рафаели, С.П. Семитко, К.В. Гюльмисарян, С.А. Курносов // **Евразийский кардиологический журнал**. – 2023 – № 3. – С. 36–43.
10. **Азаров А.В.** Сравнение исходов стентирования коронарных артерий при остром инфаркте миокарда, обусловленным массивным коронарным тромбозом / **А.В. Азаров**, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, И.Р. Рафаели, С.П. Семитко, К.В. Гюльмисарян, С.А. Курносов // **Трансплантология**. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 464–476 [**Scopus**].

Патенты:

11. **Азаров А.В.** Патент на изобретение Российской Федерации № 2786150. Способ профилактики феномена «no-reflow» при стентировании коронарной артерии

у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом от 19.12.2022 / **А.В. Азаров**, С.П. Семитко, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, В.В. Майсков, И.А. Ковальчук.

12. **Азаров А.В.** Патент на изобретение Российской Федерации № 2792252. Способ прогнозирования развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-ответственной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST от 21.03.2023 / А.С. Журавлев, **А.В. Азаров**, М.Г. Глезер, С.П. Семитко.

13. **Азаров А.В.** Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023624666 «База данных для исследования эффективности и безопасности двухэтапного метода реваскуляризации (отсроченное стентирование коронарной артерии (ОСКА)) у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии» от 18.12.2023 / **А.В. Азаров**, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, С.П. Семитко, И.Р. Рафаели, Д.Г. Иоселиани.

Монография:

14. **Азаров А.В.** Монография «Синдром невосстановленного коронарного кровотока» / В.И. Ганюков, **А.В. Азаров**, И.С. Бессонов, В.В. Майсков, Р.С. Тарасов, А.А. Фролов. – Красноярск: Версона, 2023. – 192 с. ISBN 978–5–906477–45–3.

Список сокращений

ACT – activated clotting time – время активированного свертывания

CTFC – corrected TIMI frame count – скорректированное количество кадров TIMI

ESC – European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов

MACE – major adverse cardiac events – большие кардиальные осложнения

MBG – myocardial blush grade – шкала микрососудистой перфузии миокарда

ROC – receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника

TIMI – thrombolysis in myocardial infarction flow – шкала антеградной перфузии коронарной артерии

TTG – TIMI thrombus grade score – классификация внутрикоронарного тромбоза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВТК – ветвь тупого края

ДИ – доверительный интервал

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия
КАГ – коронарография
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МИМС – минимальная инвазивная механическая стратегия
МНО – международное нормализованное отношение
НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий
нсОКВ – отсроченное коронарное вмешательство без последующей имплантации стента
ОВ – огибающая ветвь
ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство
ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
СР – средняя разность
ТЛТ – тромболитическая терапия
ФВ – фракция выброса
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
Эхо-КГ – эхокардиография