Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Фролов Алексей Александрович

ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПРОГНОЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ КОРОНАРНОГО АНАМНЕЗА

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Шарабрин Евгений Георгиевич

Нижний Новгород
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ ……. 5

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ …….……. 14

1.1 Актуальность …….…… 14

1.2 ИМпST, достижение реперфузии с помощью РКВ ……..... 15

1.3 Развитие MACE после перенесенного ИМпST……..... 21

1.4 Формирование ХСН после перенесенного ИМпST ……... 23

1.5 Качество жизни и его оценка у пациентов, перенесших ИМпST 26

1.6 Стратификация риска у пациентов с ИМпST, подвергнутых РКВ ……. 26

1.6.1 Прогнозирование развития MACE ……... 28

1.6.2 Прогнозирование формирования ХСН …… 31

1.6.3 Требования к оптимальной прогностической шкале при ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза …….. 34

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ……. 36

2.1 Дизайн исследования, критерии включения и исключения, характеристика выборки, особенности реперфузии и выполнения РКВ 36

2.2 Сбор показателей при поступлении в стационар ……... 39

2.3 Сбор показателей в течение госпитализации и на момент выписки из стационара ……... 43

2.4 Наблюдение, конечные точки, обследование на момент завершения исследования ……... 46

2.5 Методика статистического анализа …… 47

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ …… 49

3.1 Показатели при поступлении в стационар, эффективность реперфузии, результаты РКВ, осложнения ИМпST на момент госпитализации ……..…. 49

3.2 Показатели в течение госпитализации и на момент выписки из стационара, госпитальные осложнения ИМпST …….. 51

3.3 Терапия ИМпST и ХСН, повторные реваскуляризации коронарных артерий в течение 12-месячного периода наблюдения ……... 54

3.4 Ранние и отдаленные неблагоприятные исходы ИМпST, результаты обследования на момент окончания исследования …… 55
3.4.1 Развитие MACE в течение 30 дней после ИМпST …….…… 55
3.4.2 Развитие MACE в течение 12 месяцев после ИМпST …….…….. 56
3.4.3 Формирование ХСН на момент окончания 12-месячного периода наблюдения …….. 58
3.4.4 Достижение комбинированной конечной точки MACE / ХСН в течение 12 месяцев после ИМпST ……. 61
3.4.5 Некардиальные неблагоприятные события в течение 12 месяцев после ИМпST ……... 62
3.4.6 Качество жизни через 12 месяцев после ИМпST …….…….. 63
ГЛАВА 4 ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ …….…..... 65
4.1 Выявление предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST среди показателей, определяемых на момент поступления в стационар (однофакторный статистический анализ) ……..... 65
4.2 Выявление предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST среди показателей, определяемых в течение госпитализации и при выписке из стационара (однофакторный статистический анализ) ……. 66
4.3 Построение уравнений логистической регрессии (многофакторный статистический анализ) ……... 67
ГЛАВА 5 ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ……...…..... 82
5.1 Внешняя валидация с зависимым формальным источником …….. 82
5.2 Внешняя валидация с независимыми формальными источниками …..… 91
5.3 Перекрестная валидация ……...……... 92
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ …...…… 96
6.1 Отличительные особенности выборки пациентов с ИМпST и без предшествующего коронарного анамнеза от общей выборки больных с ИМпST ……. 96
6.2 Обсуждение предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST, включенных в модель «ПРО ST OP» ……. 105

6.2.1 MaxTnI, зависимость от результатов проведенного РКВ …..…..….. 106
6.2.2 JS_ИР ……..…….……..... 110
6.2.3 Реперфузия ……..…….……... 112
6.2.4 Изменение ФК ХСН от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения в зависимости от величины ключевых предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST ……..... 115
6.2.5 Прочие предикторы развития неблагоприятных исходов ИМпST ... 118
6.3 Обсуждение предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST, не включенных в модель «ПРО ST ОР» …… 120
6.4 Обсуждение прогностической ценности модели «ПРО ST ОР» и валидности формируемого прогноза ……. 121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……. 126
ВЫВОДЫ …… 133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ …… 134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ……. 135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……... 138
ПРИЛОЖЕНИЕ А РАЗРЕШЕНИЯ ….…….. 161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из важнейших проблем современной медицины [43]. Наиболее тяжелым вариантом течения ИБС является – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [83, 92], который характеризуется высокими рисками развития серьезных нежелательных кардиальных событий (MACE – англ. major adverse cardiac events) [41], формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [61, 72], снижения качества жизни (КЖ) и стойкой утраты трудоспособности [10].

Согласно последним имеющимся данным заболеваемость ИМпST в РФ составляет 159,0 тысяч человек в год или 135,5 на 100 тысяч населения, за год от ИМпST умирает 62,9 тысячи человек или 42,9 на 100 тысяч населения [26]. В США и Европейском Союзе статистика схожая [109, 131]. Выполнение при ИМпST экстренных рентгенэндоваскулярных коронарных вмешательств (РКВ) существенно улучшает прогноз, однако, даже в этих случаях, риск смерти и развития неблагоприятных исходов остается крайне высоким [3, 67].

Нередко ИМпST становится первым проявлением ИБС и развивается у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, то есть не имевших проявлений ИБС или ХСН ранее [50]. Такой вариант течения ИМпST часто наблюдается у относительно молодых и трудоспособных пациентов [18, 25]. Для них характерны: высокая смертность (особенно для мужчин) [41] и вероятность формирования ХСН [30, 52], склонность к недооценке ситуации и позднему обращению за медицинской помощью [110], низкая приверженность терапии [37], высокий риск инвалидизации [26].

Учитывая вышесказанное, очевидно, что стратификация риска развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, с учетом влияния на прогноз РКВ, является весьма важной и актуальной темой.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует множество способов прогнозирования развития неблагоприятных исходов после ИМпST. Некоторые факторы и показатели являются независимыми предикторами негативного прогноза [2, 12, 14, 17, 71, 113]. Для более точной стратификации риска следует использовать специальные прогностические шкалы и модели, которые анализируют комплексное действие факторов, вследствие чего более точны [56, 65]. Развитие неблагоприятных исходов прогнозируют с помощью клинических шкал Killip [47], GRACE [32, 140], GRACE 2.0 [150], TIMI risk score for STEMI [56, 188], ACEF [167], РЕКОРД [80], с использованием ангиографических калькуляторов SYNTAX Score (SS) [70, 176], BCIS-1 Myocardial Jeopardy score (JS) [28, 103], APPROACH Lesion Score [128, 187], Myocardial Jeopardy Index from the BARI [128, 187] или комбинированных систем Clinical SYNTAX Score [170], SYNTAX Score II [97], ASCERT РДИ [152], PAMI [146], CADILLAC [153].

Однако все вышеперечисленные способы стратификации риска не лишены тех или иных недостатков. Оптимальная прогностическая модель при ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза должна соответствовать ряду критериев. Модель должна быть простой [65] и использовать только общедоступные и рутинно определяемые показатели [55]. Для обеспечения воспроизводимости следует отказаться от оценки субъективных и динамических характеристик [49]. Модель должна давать комплексный прогноз (предсказывать не только развитие MACE, но и формирование ХСН) [31, 56] и быть универсальной (использоваться при поступлении и выписке, обеспечивать стратификацию риска развития неблагоприятных исходов в ближайшей и отдаленной перспективе) [41, 65]. Принципиальным требованием к модели является актуальность. Прогноз необходимо формировать с учетом различных аспектов реперфузии и современных представлений о патогенезе ИМпST и ХСН. Так как в настоящее время основным методом реперфузии при ИМпST является выполнение РКВ, современная прогностическая модель должна учитывать особенности и результаты проведения данных операций [56].

В настоящее время одним из наиболее обсуждаемых и важных моментов при выполнении РКВ у пациентов с ИМпST является объем необходимой реваскуляризации [115, 117]. Основываясь на результатах недавних рандомизированных клинических исследований [16, 116, 120, 149, 157, 158], класс рекомендаций для проведения полной реваскуляризации был изменен [86, 92]. При этом ряд аспектов данной оперативной стратегии требует уточнения. Вопросы выбора оптимальной системы для описания состояния коронарных артерий (КА) и подхода к оценке значимости выявленных сужений изучены не до конца [28, 87, 171, 176, 186]. Влияние объема РКВ на прогрессирование ХСН было рассмотрено только в одном, относительно небольшом, исследовании (CvLPRIT) и нуждается в дальнейшем изучении [157]. В вышеприведенных работах [120, 157, 158] при выполнении РКВ не оперировали КА с хроническими тотальными окклюзиями, то есть в рамках данных работ термин «полная реваскуляризация» не подразумевал обязательное отсутствие значимых изменений в коронарном русле. В этой связи поиск методики оценки полноты реваскуляризации и изучение влияния остаточного атеросклеротического поражения КА на прогноз представляется весьма актуальным [62].

Важными прогностическими показателями при ИМпST являются эффективность реперфузии и время ее достижения [83, 92, 93]. Обоснованность и допустимые сроки применения системной тромболитической терапии (ТЛТ) с целью более раннего наступления реперфузии, особенно на территориях с плохой логистикой, продолжают активно обсуждаться [1, 7, 60, 67, 190]. При этом из всех крупных прогностических моделей особенности достижения эффективной реперфузии учитывает только TIMI risk score for STEMI [56, 188].

Доказано, что формирование ХСН после ИМпST во многом зависит от объема необратимо поврежденного миокарда (ОНПМ) [126, 135, 174], одним из методов определения которого, является измерение пиковых значений маркеров некроза миокарда (МНМ) [12, 64, 156]. Возможность и методика оценки ОНПМ с помощью самого распространенного на данный момент МНМ – сердечного тропонина (Tn) [83, 92, 163] – активно дискутируется [8, 33, 169, 181, 182, 185].

Применимость данного способа для прогнозирования формирования ХСН у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза не изучалась вообще.

Таким образом, ряд аспектов ИМпST остается исследованным не в полной мере. Влияние ангиографической характеристики КА, полноты их реваскуляризации в ходе выполнения РКВ и сроков достижения реперфузии на вероятность развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов, изучены недостаточно. Прогностическая ценность ОНПМ, формирующегося в зависимости от различных вариантов проведения реперфузии, в том числе после РКВ, также нуждается в уточнении. Имеющиеся литературные данные, описывающие возможность использования данных параметров для стратификации риска ИМпST, немногочисленны и противоречивы. Прогностических моделей, учитывающих вышеописанные факторы риска, в доступной литературе не найдено. Ни одна из рассмотренных ранее шкал [28, 32, 47, 56, 70, 79, 128, 150, 167] не соответствует в полной мере перечисленным выше требованиям к оптимальной прогностической шкале при ИМпST (простота, общедоступность, воспроизводимость, комплексность, универсальность, актуальность). В связи с этим предпринято настоящее исследование.

Цель исследования: создать прогностическую модель для оценки риска развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, учитывающую влияние на прогноз проводимых рентгенэндоваскулярных коронарных вмешательств.

Задачи исследования:

1. Определить частоту развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза (проявлений ИБС или ХСН).

2. Оценить роль современных анамнестических, клинических, лечебных, функциональных и лабораторных показателей, рутинно определяемых на разных этапах лечения ИМпST, как предикторов развития ранних и отдаленных

неблагоприятных исходов при данной патологии у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза.

3. Изучить влияние на формирование неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза показателей, отражающих ангиографическую характеристику КА, а также особенности и итоги проводимых РКВ.

4. Создать на основе полученных данных многофакторную прогностическую модель для поэтапной оценки риска развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза. Провести валидацию полученной модели.

Научная новизна

Уточнены предикторы развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST (развития MACE и формирования ХСН) у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза (проявлений ИБС или ХСН). Среди прочих исследована прогностическая ценность таких принципиальных показателей, как наличие эффективной реперфузии, время «симптом-реперфузия» и максимальный уровень сердечного тропонина I (MaxTnI).

На основании шкалы BCIS-1 Myocardial Jeopardy score разработан индекс реваскуляризации (JS_ИР), характеризующий состояние КА, а также отражающий полноту и эффективность РКВ, проводимых при ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза. Установлена связь JS_ИР с развитием MACE, выраженностью ХСН, последующим изменением ФК ХСН и показателями КЖ в отдаленном периоде наблюдения.

Впервые в мире с помощью логистического регрессионного анализа разработана модель «ПРО ST ОР», прогнозирующая развитие неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза на основании JS_ИР и показателей, отражающих особенности и итоги проводимых РКВ.

Теоретическая значимость

Уточнена роль современных анамнестических, клинических, лечебных, функциональных и лабораторных показателей (в том числе отражающих состояние КА, различные аспекты выполнения РКВ, особенности проведения реперфузии и ОНПМ), как предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза.

Практическая значимость

Разработана и валидизирована «Прогностическая модель поэтапной оценки риска развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза», сокращенно – «ПРО ST ОР».

Полученная модель учитывает такие принципиальные предикторы развития неблагоприятных исходов ИМпST, как JS_ИР, наличие эффективной реперфузии, время «симптом-реперфузия» и MaxTnI.

Модель «ПРО ST ОР» позволяет прогнозировать развитие как ранних, так и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST, причем как на этапе поступления, так и при выписке больного из стационара. Данная модель применима вне зависимости от выбранной тактики реперфузии.

Использование модели «ПРО ST ОР» в совокупности с общеизвестными способами стратификации риска при ИМпST позволяет уточнить прогноз и оптимизировать тактику ведения пациентов.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов по прогнозированию ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST и изучению прогностического значения ангиографических характеристик КА, различных аспектов выполнения РКВ, особенностей проведения реперфузии и ОНПМ.

Для решения поставленных задач проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с последующим 12-месячным наблюдением и повторным обследованием 127 пациентов, поступивших в «Региональный сосудистый центр» на базе ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода» в 2014 году с диагнозом ИМпST и не имевших в анамнезе ИБС или ХСН.

Предмет исследования – особенности группы пациентов, не имевших предшествующего коронарного анамнеза (проявления ИБС или ХСН) на момент развития ИМпST, и современные предикторы развития неблагоприятных исходов ИМпST у данных больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Группа пациентов, не имевших предшествующего коронарного анамнеза (проявлений ИБС или ХСН) на момент развития ИМпST, характеризуется высокими рисками развития неблагоприятных исходов.

2. При ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза такие показатели, как JS_ИР, наличие эффективной реперфузии, время «симптом-реперфузия» и MaxTnI, являются важными предикторами развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов.

3. Предложенный JS_ИР характеризует состояние КА, а также отражает полноту и эффективность проведенного РКВ при ИМпST. У пациентов без коронарного анамнеза величина JS_ИР влияет на развитие ранних и отдаленных неблагоприятных исходов, прогрессирование ХСН и состояние КЖ в отдаленном периоде наблюдения.

4. Использование предложенной модели «ПРО ST ОР», учитывающей влияние РКВ, позволяет повысить точность прогнозирования развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза.

Степень достоверности результатов

Достоверность диссертационного исследования подтверждают: достаточная выборка больных (127 пациентов), широкий спектр проанализированных предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных. Анализ и обработка полученных данных проведены автором. Статистический анализ результатов произведен с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft) и MedCalc 11.5 (MedCalc Software).

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены на секции молодых ученых в рамках конференции «Неделя здорового сердца» (Нижний Новгород, 2013), на «III Научно-практической конференции РСЦ» (Нижний Новгород, 2016), на III Всероссийской 14 межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (Нижний Новгород, 2017), на VI Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (Москва, 2017), на VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017), на заседании проблемной комиссии «Сердечно-сосудистая хирургия, лучевая диагностика и лучевая терапия, онкология» ФПКВ ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (Нижний Новгород, 2018), на конференции ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, 2018).

Публикации и патенты

По теме диссертации опубликовано 10 научных трудов, в том числе 3 статьи в журналах, включенных ВАК при Минобрнауки России в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук», получен 1 патент на изобретение, получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, построения прогностической модели, валидации прогностической модели, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 80 отечественных и 112 зарубежных источников и одного приложения. Работа содержит 16 таблиц, 27 рисунков, 14 формул и уравнений, 2 клинических примера.

Личный вклад автора

Анализ данных литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организация выполнения исследования, сбор первичного материала (осмотр 127 пациентов на госпитальном этапе и через 12 месяцев), анализ и статистическая обработка полученных результатов, написание научных статей и диссертации выполнены лично автором. Из 83 СКГ и РКВ, выполненных на госпитальном этапе включенным в исследование пациентам, автор принял личное участие в 41 операции. Эхокардиографическое исследование пациентов проводилось совместно с врачом функциональной диагностики ГБУЗ НО «Городской клинической больницы №13 Автозаводского района» Ю.В. Барковой.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные основные результаты исследования внедрены в практику работы отделений эндоваскулярных методов диагностики и лечения, реанимации и интенсивной терапии и неотложной кардиологии ГБУЗ НО «Городской клинической больницы №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода».

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность

Одной из актуальных проблем современной медицины с клинических и социальных позиций остается ИБС [43]. Наиболее тяжелым вариантом течения ИБС является – ИМпST [83, 92] для которого характерны высокие риски развития MACE [41], формирования ХСН [31, 90], снижения качества жизни и стойкой утраты трудоспособности [10].

Данная патология занимает лидирующие позиции в структуре смертности и заболеваемости в РФ. Согласно последним имеющимся данным заболеваемость ИМпST в РФ составляет 159,0 тысяч человек в год или 135,5 на 100 тысяч населения. За год от ИМпST умирает 62,9 тысячи человек или 42,9 на 100 тысяч населения. При этом в трети случаев (14 на 100 тысяч) погибают трудоспособные пациенты (мужчины в возрасте до 59 лет, женщины до 54) [26]. В других странах статистика схожая. Так, заболеваемость ИМпST в течение года в США составляет 179 человек на 100 тысяч населения, смертность – 35 [131]. В Европейском Союзе данные сильно варьируют в зависимости от страны, но сопоставимы с показателями для РФ и США [109].

Несмотря на совершенствование медикаментозной терапии и широкое внедрение в клиническую практику РКВ [3], риск развития ХСН и MACE после ИМпST остается крайне высоким. Так, среднее количество летальных исходов в течение 12 месяцев после ИМпST у стентированных пациентов сохраняется на уровне 5,9% [67]. Распространённость ХСН II-IV функционального класса (ФК) в РФ составляет около 4,5% (5,1 млн. человек) [61], причем в 69,7% случаев ХСН имеет ишемическую природу и развилась, в том числе после ИМпST [72].

Нередко ИМпST становится первым проявлением ИБС и развивается у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, то есть ранее не имевших проявлений ИБС или ХСН [50]. При этом данная группа больных ранее

специально почти не исследовалась, в связи с чем, ее характеристика нуждается в уточнении.

Есть данные, свидетельствующие о высокой частоте ИМпST, как первого проявления ИБС, у относительно молодых и трудоспособных людей [18, 25]. Для таких пациентов характерны высокая смертность (особенно для мужчин) [41] и вероятность формирования ХСН [30]. При этом подобные больные склонны недооценивать серьезность ситуации: поздно обращаются за медицинской помощью [110] и менее привержены последующей медикаментозной терапии [37]. Многие из них становятся инвалидами [26].

Помимо социального аспекта, исследование пациентов без предшествующего коронарного анамнеза в рамках отдельной группы может быть полезным для более точного выявления и анализа факторов, влияющих на развитие MACE и формирование ХСН, а также для поиска модифицируемых показателей, активная коррекция которых позволит снизить риск развития данных неблагоприятных исходов.

1.2 ИМпST, достижение реперфузии с помощью РКВ

Под определением «инфаркт миокарда (ИМ)» подразумевают некроз сердечной мышцы вследствие ее длительной острой ишемии, доказанный повышением уровня МНМ [68, 130]. Кроме того, для ИМ характерны ангинозная боль и специфические изменения на ЭКГ. В случае регистрации стойкой элевации сегмента ST используют термин – ИМпST [83, 92].

Основная причина ИМпST – окклюзия КА тромбом, образовавшимся на поверхности так называемой «нестабильной» атеросклеротической бляшки. Артерия, ставшая причиной ИМ, называется инфаркт-ответственной (ИОА). Нередко тромбируется гемодинамически незначимая атеросклеротическая бляшка [101], что во многом объясняет частое развитие ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза. Процесс появления и дестабилизации

атеросклеротической бляшки в КА происходит вследствие влияния на организм так называемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди умерших от ИМпST в РФ наиболее распространены: артериальная гипертензия (35,5%), дислипидемия (23%) и курение (17,1%) [45].

Механизм развития повреждения сердечной мышцы вследствие дестабилизации атеросклеротической бляшки реализуется примерно в 90% случаев и обозначается как ИМ 1 типа [68, 130]. Реже (4-7%) некроз сердечной мышцы развивается вследствие ишемического дисбаланса при интактных КА – ИМ 2 типа [154]. Один из основных патогенетических вариантов такого инфаркта – коронарная эмболия, например фрагментами тромба из левого предсердия при фибрилляции предсердий [5]. У некоторых больных развитие ИМ 2 типа связано со стойким вазоспазмом КА [46].

На сроки формирования и размер некроза миокарда влияет ряд факторов: стойкость окклюзии КА, чувствительность клеток миокарда к ишемии, индивидуальная потребность в кислороде и нутриентах, наличие интракоронарных коллатералей и ишемического прекондиционирования [68, 130]. Именно феноменом ишемического прекондиционирования объясняется тот факт, что у больных, имевших к моменту развития ИМпST стабильную стенокардию, более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами без предшествующего коронарного анамнеза, которые, по всей видимости, имеют менее развитую интракоронарную коллатеральную сеть [30, 52].

В лабораторной диагностике ИМ используют следующие кардиоспецифические ферменты: тропонины, МВ-фракцию креатинфосфокиназы (КФК-МВ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), аспартатаминотрансферазу (АСАТ), миоглобин. Наиболее точными МНМ признаны тропонин I (TnI) и тропонин T (TnT) [163]. Эти ферменты являются частью сократительного аппарата кардиомиоцитов и регистрируются в крови в большом количестве только при некрозе миокарда. Однако диагностически значимый уровень Tn появляется в крови только через 2-6 часов от начала ангинозного статуса [156], и его отсутствие не должно быть причиной задержки в лечении.

Ангинозная боль и элевация сегмента ST появляются с момента окклюзии КА. В этой связи постановка диагноза ИМпST требует немедленного проведения лечебных мероприятий, направленных на устранение ишемии миокарда – реперфузии, которая достигается посредством выполнения РКВ, системной ТЛТ или их сочетания (фармакоинвазивный подход) [43, 83, 92]. Проведение реперфузии подразумевает восстановление кровотока по ИОА, идентификация которой проводится на основании анализа и сопоставления данных ЭКГ и селективной коронароангиографии (СКГ). Ангиографически ИОА характеризуется замедлением кровотока до 2 степени и менее по TIMI flow grade [133] и/или тромбозом 1 степени и более по TIMI thrombus grade [178]. Критериями эффективной реперфузии являются прекращение ангинозной боли, возвращение сегмента ST к изолинии на ЭКГ, присутствие реперфузионных аритмий, нормализация кровотока в ИОА по данным ангиографии [29].

Для выполнения системной ТЛТ при ИМпST в РФ зарегистрированы стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза и модифицированная проурокиназа. Последняя представляет собой рекомбинантную молекулу нативной проурокиназы [69]. Все препараты назначаются внутривенно, а схема их применения подразумевает различное сочетание болюсного и капельного введения [1].

Реперфузия при РКВ заключается в стентировании ИОА [43, 83, 92]. В современной эндоваскулярной хирургии КА при ИМпST используются голометаллические стенты и металлические стенты с лекарственным покрытием [112]. Применение последних наиболее обоснованно [93, 104, 173]. Перспективным направлением является имплантация недавно созданных саморассасывающихся стентов с лекарственным покрытием. Однако текущий дизайн данных устройств не оптимален, а их использование требует строгого соблюдения ряда условий, что существенно ограничивает их применение при ИМпST в настоящее время [93, 104]. Баллонная ангиопластика, как самостоятельный метод лечения, сейчас используется редко [112].

Сроки проведения реперфузии значительно влияют на прогноз и исходы ИМпST [15, 17]. Однако поздняя обращаемость за медицинской помощью остается одной из важнейших и нерешенных проблем при ИМпST [110].

Первичное РКВ считается наиболее предпочтительной стратегией реперфузии [93]. Применение фармакоинвазивного подхода может улучшить прогноз, если выполнение РКВ не доступно в ближайшие 120 минут [114]. Изолированная ТЛТ сопровождается худшими результатами по сравнению с первичным РКВ или фармакоинвазивным подходом, а консервативная стратегия лечения, как альтернатива реперфузии, не рассматривается вообще [124].

Преимущества фармакоинвазивной стратегии продолжают дискутироваться [165]. Так, в Европе благодаря инициативе «Stent for life» [7] РКВ становится основным методом реперфузии вне зависимости от наличия логистических проблем и задержки доставки пациента в клинику [164]. При этом последнее крупное рандомизированное клиническое исследование STREAM (n=1892) показало состоятельность «фармакоинвазивного подхода», как приемлемой реперфузионной стратегии для территорий с плохой логистикой [67].

Ряд аспектов выполнения РКВ при ИМпST требует уточнения. В настоящее время активно обсуждается допустимость полной одномоментной реваскуляризации [115, 117]. До недавнего времени такой подход считали оправданным только у клинически нестабильных пациентов [83]. Однако последние зарубежные рандомизированные клинические исследования (PRAMI [158], CvLPRIT [157], COMPARE-ACUTE [120]), отечественные работы [16], а также данные мета-анализа [115, 117], указывают на преимущество полной одномоментной реваскуляризации при ИМпST у гемодинамически стабильных пациентов с многососудистым поражением. Также есть данные о перспективности тактики полной реваскуляризации, отсроченной на 3-4 дня [116]. Кардиогенный шок напротив становится показанием к стентированию только ИОА [149]. Крупное исследование COMPLETE [142] на тему необходимого объема реваскуляризации при ИМпST закончится в ближайшее время. Исследование FULL REVASC [129] находится на начальной стадии реализации.

На основе вышеприведенных данных класс последних рекомендаций на тему полной реваскуляризации был изменен [86, 92, 93], а с учетом исследований, находящихся в работе, возможен дальнейший пересмотр тактики. Новые данные вероятно объясняются следующим: целенаправленно проведены рандомизированные клинические испытания, изучившие вопрос полноты реваскуляризации [115, 117], существенно изменилась реальная клиническая практика, для анализа КА активно применяются методы внутрисосудистой визуализации и функциональной оценки кровотока [83, 93], в проведенных работах придерживались строгих критериев оценки гемодинамической значимости КА: диаметр более 2 миллиметров со стенозом более 50-70% [16, 116, 157, 158].

Помимо полноты реваскуляризации, продолжаются дискуссии о целесообразности тромбаспирации, операционном доступе и применении ишемического посткондиционирования при РКВ. По итогам недавно проведенного рандомизированного клинического исследования TOTAL [159] класс рекомендаций по рутинной тромбаспирации при ИМпST был изменен на III [86, 92]. При этом вопрос ее использования, например при эмбологенном ИМ, остается открытым [78, 159]. Исследование MATRIX доказало предпочтительность лучевого доступа у больных с ИМпST [86, 92, 155], но некоторые аспекты его применения (диаметр инструмента, сторона доступа, необходимость теста Аллена и ряд других) ясны не до конца [155]. Методы ишемического посткондиционирования активно изучаются [166], однако их преимущества спорны и продолжают дискутироваться [30, 52].

Проведение РКВ требует раннего назначения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ): ацетилсалициловой кислоты и блокатора P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора или прасугрела), принимать который следует в течение 1 года после РКВ [81, 85]. В случае высокого ишемического риска возможно продление приема блокатора P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов до 36 месяцев [88, 91]. Клопидогрел применяется достаточно давно, но имеет ряд существенных недостатков (вариабельность антитромботического ответа, долгая

биотрансформация в печени), в связи с чем применение тикагрелора или прасугрела в большинстве случаев более обосновано [151, 180]. Однако существенным ограничением раннего применения тикагрелора и прасугрела в РФ является распространенность фармакоинвазивного подхода, так как, в случае применения ТЛТ, рекомендован только клопидогрел [88]. При этом возможность совместного применения тикагрелора и тромболитика в настоящее время изучается [179], а современные рекомендации допускают переход на другой блокатор P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов через 48 часов после ТЛТ [91]. В ряде случаев при высоком риске ишемических событий (сочетание ИМпST с фибрилляцией предсердий, наличие тромба в полости ЛЖ и др.) может быть применена тройная антитромбоцитарная терапия [83, 88].

Антикоагулянты рекомендуются всем пациентам в дополнение к ДАТ при проведении РКВ. Чаще используют нефракционированный гепарин, допустимо использование эноксапарина или бивалирудина [81, 92]. В ряде случаев (развитие феномена «no-reflow», наличие крупного интракоронарного тромба и др.), в дополнение к вышеперечисленным препаратам, возможно применение блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [85, 93].

Кроме того, лечение ИМпST как правило подразумевает раннее назначение β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и высоких доз статинов [177]. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИМпST следует назначать аторвастатин в дозе 40-80 мг либо розувастатин в дозе 20-40 мг [125].

Течение ИМпST часто сопровождается развитием тяжелых осложнений. Одним из наиболее частых осложнений ИМпST является ОСН, выраженность которой оценивают по классификации Killip и Kimball [47]. К тяжелой относят ОСН, сопровождающуюся отеком легких (III класс) и кардиогенным шоком (IV класс) [43, 90]. Кардиогенный шок встречается у 6-8% пациентов с ИМпST и до недавнего времени являлся показанием к полной реваскуляризации [85], но исследование CULPRIT-SHOCK доказало необоснованность этой тактики [149]. В ряде случаев применяют внутриаортальную баллонную контрпульсацию [137].

Проведение ангиографии сопровождается риском возникновения контраст-индуцированной нефропатии [19], под которой понимают ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), вследствие введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата [19]. Однако в условиях ИМпST дифференцировать ОПП, вызванное именно введением контрастного вещества, трудно, так как течение данной болезни часто само по себе сопровождается воздействием на почки [14]. Для диагностики контраст-индуцированной нефропатии используют международную систему классификации ОПП – KDIGO [139] и оценивают скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI [94]. Профилактика развития контраст-индуцированной нефропатии в первую очередь включает гидратацию [19].

Нередко при ИМпST развиваются геморрагические осложнения разной степени тяжести [77], которые оценивают по критериям TIMI [189], Bleeding Academic Research Consortium [192] или шкале PLATO [105]. Также часто встречаются структурные [39] и электрические [127] осложнения, инфаркт правого желудочка, перикардит [43], нарушения углеводного обмена [2]. Структурные осложнения могут являться показанием к экстренной кардиохирургической операции [39]. Развитие аневризмы ЛЖ с формированием пристеночного тромба требует антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К [88, 91]. При наличии стойкой брадиаритмии или атриовентрикулярной блокады применяют временную электрокардиостимуляцию [83, 92].

1.3 Развитие MACE после перенесенного ИМпST

Для пациентов, перенесших ИМпST, характерен высокий риск развития серьезных нежелательных кардиальных событий (MACE – англ. major adverse cardiac events) [41]. Согласно определению Academic Research Consortium (экспертное объединение, занимающееся стандартизацией методов проведения рандомизированных клинический исследований) под термином MACE понимают:

смерть вследствие кардиальных причин, рецидивирующий или повторный нефатальный ИМ, определенный или вероятный ТС, повторную реваскуляризацию ранее оперированной КА (TVR – англ. target vessel revascularization) или их комбинацию [84, 111]. Частыми причинами развития MACE после ИМпST у пациентов, подвергнутых РКВ, являются тромбоз стента (ТС) и рестеноз внутри стента в будущем [9, 107].

Частота ТС в течение первого года после стентирования составляет 0,9-2,2%, после 12 месяцев встречается относительно редко [107]. Выделяют подтверждённый, вероятный и возможный тромбоз стента [111]. Подтвержденным ТС называют в случае наличия данных СКГ. О вероятном ТС говорят при развитии ИМ в зоне стентированной КА или смерти в течение 30 дней после РКВ. В более поздние сроки ТС расценивают, как возможный [107]. С практических позиций выделяют ранний ТС (в течение первых 30 дней), поздний (от 30 дней до 1 года) и очень поздний (после 1 года). Ранний ТС, как правило, связан с особенностями выполненного РКВ, поздний и очень поздний чаще ассоциированы с нарушением режима ДАТ [54].

Под термином «рестеноз внутри стента» понимают сужение просвета КА в месте стентирования, а также в пределах 5 мм от края имплантата, более чем на 50% от диаметра установленного ранее стента [81, 85]. Частота рестенозирования составляет 10-40% [107]. В основе патогенеза данного осложнения лежит ремоделирование стенки КА, происходящее за счет эластического спадания сосуда, пристеночного тромбообразования и гиперплазии неоинтимы [9]. Триггером служит механическое повреждение стенки КА установленным имплантатом [35]. При описании рестенозов чаще всего используют классификацию Mehran R. [99].

Основным фактором, влияющим на частоту развития ТС и рестеноза внутри стента, является тип устройства, используемого для РКВ. В настоящее время оптимальные результаты достигаются при использовании стентов с лекарственным покрытием второго поколения в сочетании с современной ДАТ [123].

Современные стенты с лекарственным покрытием характеризуются тонкопроволочной металлической платформой, выделяющей антипролиферативные препараты, основанные на лимусе, субстратом для выделения которого чаще всего является биорезорбируемый полимер [95]. Перспективным направлением выглядит применение саморассасывающихся стентов, однако применение при ИМпST текущего поколения подобных устройств пока не оправданно [93, 95, 104].

В большинстве случаев пациенты должны получать ДАТ в течение 1 года [151, 180]. В зависимости от имеющихся рисков продолжительность ДАТ может быть, как уменьшена, так и увеличена [88, 91]. Для определения ишемических рисков предложена шкала DAPT [184], вероятность развития геморрагических осложнений можно оценить по шкале BARC [192].

1.4 Формирование ХСН после перенесенного ИМпST

Согласно текущим рекомендациям, ХСН определяется как синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и / или опорожнению. Данный синдром протекает в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем организма, сопровождается неадекватной перфузией органов и проявляется комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом) [31].

Пациенты с ИБС, в том числе перенесшие ИМпST, составляют 2/3 всех случаев ХСН [72]. Развитие ИМпST ведет к необратимому повреждению части миокарда. Распространенность некроза характеризуют термином «размер инфаркта» или ОНПМ [174]. В последующем в зоне некроза формируется рубец, запускается ряд сложных нейрогуморальных процессов, развивается ремоделирование ЛЖ, нарастают клинические проявления ХСН. При этом на формирование и прогресс ХСН оказывают влияние различные факторы [31],

однако в случае ХСН после ИМпST течение этой болезни во многом зависит от изначального ОНПМ и показателей, его определяющих (проведение реперфузии, ее сроки, размер ИОА и др.) [126, 135].

Кроме сбора анамнеза и клинического осмотра, направленного на выявление характерных симптомов и признаков [31, 90], в диагностике ХСН важную роль играют ЭКГ и эхокардиография (ЭхоКГ) [161].

При фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ниже 40% используют термин – ХСН со сниженной ФВ (СНнФВ) [31]. Однако, как показали исследования последних лет, значительная часть больных с клиникой ХСН имеют нормальную или близкую к нормальной ФВ ЛЖ [61]. Вследствие этого, помимо СНнФВ, в настоящее время выделяют также ХСН с промежуточной ФВ (СНпФВ – при ФВ ЛЖ 40-49%) и ХСН с сохраненной ФВ (СНсФВ – при ФВ ЛЖ 50% и более) [6, 31].

Для точной диагностики ХСН и ее подтипов также следует отслеживать повышение натрийуретического пептида, выраженность структурных изменений сердца (гипертрофии ЛЖ, дилатации левого предсердия) и наличие диастолической дисфункции [31, 90]. Среди натрийуретических пептидов в клинической практике наиболее часто применяются пептид В–типа (BNP – англ. brain natriuretic peptide) и его N-терминальный фрагмент (NT-proBNP – англ. N-terminal pro-brain natriuretic peptide) [113]. Концентрация этих гормонов увеличивается при органическом поражении миокарда или увеличении гемодинамической нагрузки на сердце.

Для количественной оценки сократимости различных сегментов используют дополнительный эхокардиографический показатель – индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ [40].

Выраженность ХСН оценивают по классификациям Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко) [47] и NYHA [90]. Последняя оценивает ФК пациента в зависимости от переносимости физической нагрузки. «Клинически выраженной» ХСН называют при II-IV ФК. Для объективизации ФК используются 6-минутный тест ходьбы (6МТХ) [53]. Выраженность клинических проявлений количественно

описывают с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В. Ю. [47].

Основными целями лечения ХСН после ИМпST являются устранение симптомов болезни, замедление ее прогрессирования путем защиты органов-мишеней (мозг, почки, сосуды), улучшение КЖ, предотвращение повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, повышение выживаемости [31, 82, 89, 90]. Низкая частота эпизодов декомпенсации, является важным показателем, отражающим эффективность лечения [61].

Адекватная и своевременно начатая терапия ХСН часто ведет к обратному ремоделированию ЛЖ [162] и снижению концентрации натрийуретических пептидов в сыворотке крови [106]. Не последнюю роль в лечении занимает коррекция таких сопутствующих состояний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Терапия ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ различается [31, 82, 90].

Наибольшая доказательная база накоплена по лечению СНнФВ. Основу терапии в этом случае чаще всего составляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (или антагонисты рецепторов к ангиотензину) и β-адреноблокаторы, а препаратами второй линии являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов [20, 31, 89]. Большие надежды возлагаются на препарат LSZ696, являющийся комбинацией антагониста рецепторов к ангиотензину и ингибитора неприлизина [100]. Диуретики, как правило, применяются в случае декомпенсации ХСН для уменьшения одышки и отеков [20, 89].

Современные рекомендации констатируют, что пациенты с СНсФВ нуждаются в поиске новых подходов. Однако терапия, которая бы достоверно снижала риск смерти у этих больных, пока не найдена [6].

Для коррекции осложнений ХСН, связанных с нарушением проводимости, в ряде случаев применяют электрофизиологические методы лечения: имплантацию кардиовертер-дефибриллятора или сердечную ресинхронизирующую терапию [108].

1.5 Качество жизни и его оценка у пациентов, перенесших ИМпST

Под термином КЖ понимают комплексную характеристику физического, психического, эмоционального и социального состояния пациента, основанную на его субъективном понимании [34]. Развитие ИМпST сопряжено со значительным риском снижения КЖ [10]. Инструментом оценки КЖ являются различные опросники [141]. Простым и широко применяемым общим опросником является EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D) от EuroQol Group [96]. Русская версия данного опросника разрешена для использования в научной работе без дополнительного согласования и хорошо валидизирована на популяции РФ [4]. Опросник состоит из визуальной аналоговой шкалы (VAS, visual analogue scale) и пяти вопросов, на основе которых рассчитывается единый индекс, характеризующий КЖ [136]. Версия опросника с тремя вариантами ответа на вопрос носит название – EQ-5D-3L.

1.6 Стратификация риска у пациентов с ИМпST, подвергнутых РКВ

Пациенты, перенесшие ИМпST, имеют высокие риски развития MACE [41], формирования ХСН [31, 90] и снижения КЖ [10]. Однако данные больные существенно различаются между собой по клинико-демографическим показателям, тяжести и выраженности болезни, а также характеру и итогу реперфузии. В связи с этим вероятность развития неблагоприятных событий у отдельных пациентов различна, а вопрос стратификации риска ближайших и отдаленных исходов выглядит весьма актуальным.

Построение прогноза может быть использовано для определения сроков стационарного лечения, подбора и коррекции сопутствующей лекарственной терапии [79], выявления пациентов, нуждающихся в повторных вмешательствах или применении специальных методов лечения [83, 92], информирования пациента и его близких о потенциальных исходах [76].

Некоторые факторы и показатели являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза после ИМпST. Основные из них: пожилой возраст [18], выраженная ОСН [47], большое время до выполнения реперфузии или ее отсутствие [15, 17], тахикардия, гипотензия, передняя локализация инфаркта, курение, фибрилляция желудочков, [92], сниженная функция почек [14] и повышение уровня МНМ [12]. Отдельного внимания требуют низкая ФВ ЛЖ [31] и повышенная концентрация BNP и NT-proBNP [106, 113]. Из сопутствующих заболеваний на прогноз и течение ИМпST значительно влияют сахарный диабет [2] и артериальная гипертензия [71]. Так, развитие ИМпST у пациентов с сахарным диабетом, часто ведет к декомпенсации диабета и развитию тяжелых осложнений [2, 23].

Однако для более точной стратификации риска следует использовать специальные прогностические шкалы, модели и способы [56]. Подобные системы оценки анализируют комплексное действие различных факторов либо влияние показателей в динамике, вследствие чего более точны [65]. В настоящее время достаточно распространена методика стратификации риска с помощью логистической регрессии [132, 147].

После построения любая прогностическая модель должна быть подвергнута валидации [143]. Выделяют лицевую валидность (оценка экспертами структуры модели, источников данных, предположений и результатов), верификацию или внутреннюю валидность (проверка точности кодирования), перекрёстную валидность (сравнение с другими моделями), внешнюю валидность (сравнение результатов модели с реальными результатами) и предиктивную валидность (сравнение результатов исследуемой модели с проспективно наблюдаемыми результатами).

На сегодняшний день существует достаточно большое количество систем стратификации риска развития неблагоприятных исходов ИМпST, которые различаются между собой: 1) по прогнозируемым неблагоприятным исходам (смерть, MACE, ХСН), 2) по типу входных показателей (клинические, лабораторные, инструментальные, анатомические, комбинированные), 3) по

моменту построения прогноза (при поступлении, при выписке), 4) по длительности прогноза (ранние, отдаленные исходы). При этом все прогностические системы не лишены определенных недостатков [85, 93].

1.6.1 Прогнозирование развития MACE

Наиболее распространенными системами ранней оценки риска развития MACE после ИМпST, основанными на клинических, лабораторных и инструментальных показателях, являются GRACE [32, 140], GRACE 2.0 [150], TIMI risk score for STEMI [56, 188], ACEF [167], РЕКОРД [80].

Система GRACE, созданная на основе одноименного регистра (Global Registry of Acute Coronary Events), изучена лучше других. Она прогнозирует развитие смерти и ИМ на этапе госпитализации, а также в течение шести месяцев. Шкала может использоваться на протяжении всей госпитализации и при выписке. Версия 2.0 валидизирована на исходной популяции GRACE и отличается тем, что может быть использована без оценки уровня креатинина и выраженности ОСН. Кроме того, GRACE 2.0 строит более долгосрочный прогноз (смерть в течение 3х лет, смерть или ИМ в течение 1 года).

Однако GRACE имеет ряд недостатков. Для построения прогноза широко применяется оценка субъективных и динамических характеристик: класса ОСН по Killip, числа сердечных сокращений (ЧСС) и систолического артериального давления (АД). Использование данных показателей определяет значительную вариабельность результата [49]. Хотя GRACE при подсчете баллов использует оценку ОСН по Killip, шкала не обладает самостоятельной прогностической ценностью в отношении ХСН. Подсчет баллов весьма затруднен без специального калькулятора, для использования которого нужен компьютер. Кроме того, в ряде работ было продемонстрировано, что прогностическая ценность GRACE при использовании на популяции РФ ниже по сравнению с Европой [56].

Шкала ACEF учитывает всего три показателя (возраст, креатинин и ФВ ЛЖ) и прогнозирует смерть в течение 30 дней после ИМпST. Однако в реальной клинической практике при поступлении пациента с ИМпST в стационар лечение направлено в первую очередь на скорейшую реперфузию, а ЭхоКГ как правило проводится в отсроченном периоде [83, 92]. В этой связи рутинное использование шкалы ACEF для построения раннего прогноза при ИМпST затруднено.

Модель РЕКОРД создана и валидизирована исключительно на пациентах из РФ, что является существенным преимуществом по сравнению с другими прогностическими шкалами [79]. Однако с помощью данной шкалы возможно построение только краткосрочного прогноза смерти и ИМ в рамках индексной госпитализации. Кроме того, как и GRACE, модель РЕКОРД использует динамические характеристики.

Также, ни одна из вышеприведенных шкал, кроме TIMI risk score for STEMI, не учитывает достижение реперфузии, хотя восстановление кровотока по ИОА является ключевым компонентом современного лечения ИМпST [83, 92, 93]. При этом TIMI risk score for STEMI была создана для пациентов после системной ТЛТ, тогда как актуальный подход подразумевает достижение реперфузии с помощью РКВ [83, 92, 93].

Важным прогностическим фактором у больных, перенесших ИМпST, является состояние КА. «Классической» шкалой, оценивающей анатомию коронарного русла, является SYNTAX Score (SS), разработанный в рамках исследования «SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery» [70, 176]. Данная модель изначально создавалась для количественной оценки состояния КА с учетом удельного веса их сегментов и анатомической сложности поражения. Проведенные исследования показали роль SS как независимого предиктора MACE [119]. Однако крупных работ, доказывающих прогностическую ценность SS при остром коронарном синдроме, недостаточно. Кроме того, вариация результатов SS при оценке различными специалистами довольно значительна [171].

Результаты шкалы The Duke Jeopardy score, также использующейся для стратификации риска развития MACE, воспроизводимы гораздо лучше [187]. Прогностическая ценность её современной модифицированной версии – BCIS-1 Myocardial Jeopardy score (JS) [28, 103], использованной в одноименном исследовании BCIS-1 (The Balloon Pump Assisted Coronary Intervention Study), сопоставима с SS [172]. В отличие от оригинальной The Duke Jeopardy score, JS корректно оценивает объем миокарда, находящегося в зоне риска при поражениях ствола левой КА, и может применяться у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. На данный момент продолжается валидация JS, исследуется прогностическая ценность шкалы у больных с различными формами ИБС с учетом современных лечебных возможностей [118].

Учитывая тот факт, что РКВ является основной стратегией реперфузии при ИМпST, существенное значение имеет не только исходное состояние КА, но и полнота выполненной реваскуляризации [16, 114, 116, 157, 158]. В этой связи большой интерес представляют методики оценки остаточного поражения КА с помощью шкал, подобных SS [102] и JS [28, 103]. На основе сравнения результатов расчета шкал до и после РКВ можно сделать вывод о полноте выполненной реваскуляризации. Ряд авторов предлагают рассчитывать на основе исходного и остаточного SS единый относительный показатель – индекс реваскуляризации [122, 160, 186]. Возможность создания индекса реваскуляризации на основе JS ранее не изучалась. Примеров использования индекса реваскуляризации в составе комплексных прогностических шкал также не найдено.

Также существуют комбинированные клинико-анатомические системы стратификации риска. Наиболее известными являются Clinical SYNTAX Score [170], SYNTAX Score II [99], ASCERT РДИ [152], PAMI [146], CADILLAC [153]. Однако все приведенные комбинированные прогностические системы весьма сложны и не лишены ряда описанных ранее недостатков.

1.6.2 Прогнозирование формирования ХСН

Развитие клинически выраженной ХСН после ИМпST существенно ухудшает прогноз [31, 90]. При этом большинство известных шкал (например, Seattle Heart Failure Model) [175] нацелено на прогноз выживаемости при уже существующей ХСН, в то время как работ, посвященных прогнозу развития ХСН в случае ее отсутствия, на порядок меньше.

Известно, что ФК ХСН, развивающейся после перенесенного ИМпST, коррелирует с классом ОСН по классификации Killip [48]. Но так как на формирование ХСН и ее выраженность в отдаленном периоде влияет множество факторов, прогностическая ценность данного способа относительно невысока. Кроме того, клиническая картина ОСН при ИМпST достаточно вариабельна, что приводит к дополнительным неточностям.

Также существуют способы, прогнозирующие формирование ХСН на основании оценки динамики ФВ ЛЖ и ИНЛС ЛЖ по данным ЭхоКГ [51]. Данные методики подразумевают многократное проведение ЭхоКГ, что не всегда доступно и определяет невозможность формирования прогноза в короткие сроки.

На данный момент для предсказания формирования ХСН после ИМпST перспективными являются методики, строящие прогноз на основе оценки ОНПМ, характеризующего один из ключевых аспектов патогенеза данного неблагоприятного исхода [174].

Гипотезу о том, что размер некроза сердечной мышцы при ИМ напрямую влияет на вероятность развития неблагоприятных исходов после данной патологии, выдвинули еще в 90-х годах прошлого столетия. Было введено понятие «размер инфаркта» (англ. infarct size), количественную оценку которого производили с помощью измерения пиковых значений МНМ того времени: АсАт, КФК, КФК-МВ, ЛДГ [12, 156], закономерно полагая, что интенсивность поступления ферментов в кровь прямо коррелирует с ОНПМ. На тот момент с помощью данных показателей прогнозировали в первую очередь наступление летального исхода ИМ в краткосрочной и отдаленной перспективах. Однако

низкие чувствительность и специфичность этих МНМ существенно ограничивали прогностическую ценность подобного подхода.

Вновь интерес к оценке ОНПМ с помощью лабораторных тестов появился после открытия и внедрения в клиническую практику методики измерения Tn [12, 64]. Tn являются регуляторными протеинами, высокоспецифичными для миокарда [163]. Они входят в состав контрактильного элемента микрофиламентов кардиомиоцитов и представлены тремя основными субъединицами: I, T и C. В клинической практике используются только TnI и TnT. Диагностически значимый уровень Tn появляется в крови через 2-6 часов от начала ангинозного статуса, достигает пика примерно к 12-24 часам, сохраняется относительно высоким в течение 3-х суток и окончательно исчезает на 7-10 сутки [156, 163].

В «реперфузионную эпоху» в динамике МНП при ИМпST был описан феномен «вымывания» (англ. wash-out phenomenon) [182, 183], что вновь открыло дискуссию о прогностической силе данных тестов. Под феноменом «вымывания» понимают более выраженное и ранее увеличение содержания МНМ в сыворотке крови вслед за восстановлением кровотока по ИОА. При сохраняющейся окклюзии данный феномен не наблюдается, уровень МНМ в крови увеличивается не так высоко и резко, а пик концентрации наблюдается позднее [182]. Подобная зависимость динамики от выполнения реперфузии в разной степени характерна для всех кардиоспецифических лабораторных тестов. Например, феномен «вымывания» весьма выражен для КФК-МВ, что действительно затрудняет ее использование в качестве объективной методики лабораторной оценки ОНПМ [183]. В случае с Tn его пиковое значение хоть и зависит от восстановления кровотока в ИОА, но в подавляющем большинстве случаев будет соразмерно ОНПМ. То есть даже при отсутствии реперфузии Tn «среагирует», хотя пик его концентрации и будет отмечен позднее [182, 183].

Еще одним моментом, затруднявшим использование Tn для прогнозирования неблагоприятных исходов, было отсутствие стандартизации тест-систем, в результате чего различные системы давали несопоставимые результаты [169]. На сегодняшний день ситуация изменилась в лучшую сторону.

Большинство тест-систем, как для измерения TnT, так и для измерения TnI, стандартизировано [8, 163].

В настоящее время ряд исследователей продолжает ставить прогностическую ценность Tn при ИМпST под сомнение. Основные вопросы вызывает взаимосвязь пиковых значений Tn после успешной реперфузии с выживаемостью и вероятностью развития повторного ИМ [182, 183]. Данные других авторов, напротив, свидетельствуют о роли Tn и как предиктора MACE, и как маркера прогресса ХСН [33, 126, 185]. Немало данных о связи Tn с показателями сократительной способности миокарда [181] и функцией почек [138] в отдаленном периоде лечения ИМпST.

Таким образом, TnI и TnT могут успешно применяться с целью лабораторной оценки ОНПМ. Обе формы Tn рекомендованы для использования не только в качестве критерия диагностики при остром коронарном синдроме, но и в качестве прогностических факторов [83, 92]. Однако большинство исследований демонстрирует более тесную взаимосвязь ОНПМ, измеренного с помощью Tn, не столько с выживаемостью, сколько с прогрессированием ХСН [144, 168]. Вопрос прогностической силы Tn у пациентов без коронарного анамнеза, в частности без предшествующей клиники ХСН, остается дискутабельным. Комплексных шкал, использующих пиковые значения Tn, как один из входных параметров для построения долгосрочного прогноза, в доступной литературе не найдено.

На современном этапе развития кардиологии для наиболее точной количественной оценки ОНПМ используют различные инструментальные методы визуализации [191]. «Золотым стандартом» считается миокардиальная перфузионная сцинтиграфия с технецием 99 [174]. Общим минусом всех методов оценки ОНПМ, основанных на визуализации поврежденного миокарда, является малая доступность. Для использования этих методик необходимо специальное оборудование, дорогостоящие расходные материалы и специалисты, владеющие техникой оценки ОНПМ. Многие работы подтверждают прямую корреляцию между уровнем Tn и ОНПМ, измеренного радионуклидным методом [182, 183].

Наиболее распространены Duke Jeopardy Score, Myocardial Jeopardy Index from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) и Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Lesion Score [187]. Шкалы BARI и APPROACH достаточно сложны и трудновоспроизводимы. Кроме того, вычисление APPROACH требует наличия специального калькулятора, защищенного платной лицензией. Шкала Duke Jeopardy Score значительно проще и легче воспроизводима [187]. Связь ангиографических и инструментальных методов оценки ОНПМ доказана во многих работах [98, 121]. Важной особенностью подхода с использованием ангиографических шкал, является возможность охарактеризовать с помощью одного показателя и атеросклеротическое поражение КА, и ОНПМ.

1.6.3 Требования к оптимальной прогностической модели при ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза

Учитывая вышесказанное, можно сформулировать ряд требований к оптимальной прогностической модели при ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза: 1) простота, 2) общедоступность (использование только рутинно определяемых показателей), 3) воспроизводимость (отказ от применения динамических и субъективных параметров), 4) комплексность (прогнозирование как развития MACE, так и формирования ХСН), 5) универсальность (построение как раннего, так и отдаленного прогноза, возможность использования как при поступлении, так и при выписке), 6) актуальность (шкала должна учитывать особенности реперфузии, аспекты выполнения РКВ и современные представления о патогенезе данной болезни).

В настоящее время прогностической модели неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, соответствующей вышеописанным требованиям, не существует. Вопросы же

стратификации риска с учетом современной лечебной тактики и на основе актуальных представлений о патогенезе ИМпST представлены в литературе недостаточно и требуют дальнейшего изучения. Группа пациентов с ИМпST и без предшествующего коронарного анамнеза ранее специально не изучалась. Ее характеристика также нуждается в уточнении.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, критерии включения и исключения, характеристика выборки, особенности реперфузии и выполнения РКВ

Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование. Включено 127 пациентов, поступивших в «Региональный сосудистый центр» на базе ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода» в 2014 году с диагнозом ИМпST и не имевших в анамнезе ИБС или ХСН. Набор пациентов осуществлялся методом сплошной выборки, в исследование включали всех последовательно поступавших пациентов, которые соответствовали необходимым требованиям.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Критериями включения в исследования были: 1) ИМпST, 2) отсутствие клинических симптомов или иных признаков ИБС и ХСН в анамнезе, 3) госпитализация не позднее 24 часов от начала ангинозного статуса, 4) согласие пациента на участие в исследовании, на использование его клинических данных в настоящей работе, на телефонные контакты с врачом-исследователем и на наблюдение в центре минимум в течение 12 месяцев.

Критериями исключения пациентов из исследования были наличие: 1) онкологического процесса, 2) нарушения психики, 3) сопутствующей терминальной патологии, не связанной с основным заболеванием.

Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст обследованных составил 59,8±13,6 лет, из них было 90 (71%) мужчин и 37 (29%) женщин.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Параметр	Значение
Пол, возраст	Мужчин / женщин, абс. (%)	90 (71) / 37 (29)
	Средний возраст, лет (M±SD)	59,8±13,6
	Средний возраст мужчин, лет (M±SD)	55,6±12,0
	Средний возраст женщин, лет (M±SD)	69,9±11,9
Ассоциированные состояния, факторы риска, поражение органов-мишеней, абс. (%)	Артериальная гипертензия	100 (79)
	Дислипидемия	68 (53)
	Курение	56 (44)
	Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	49 (39)
	Ожирение	31 (24)
	Сахарный диабет	20 (16)
	Хроническая болезнь почек	11 (9)
	Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	10 (8)
	Фибрилляция предсердий	6 (5)
Трудоспособность, абс. (%)	Трудоспособны, не достигли пенсионного возраста	66 (52)
	Пенсионеры	44 (35)
	Инвалиды 1-ой группы	3 (2)
	Инвалиды 2-ой группы	13 (10)
	Инвалиды 3-ей группы	1 (1)

При поступлении изучали наличие факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний. Наиболее распространенными

факторами риска оказались артериальная гипертензия (79%), дислипидемия (53%), курение (44%). Достаточно часто встречались отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (39%), ожирение (24%), сахарный диабет (16%). Наличие дислипидемии определяли по данным липидного профиля. Ожирение выявляли на основании индекса массы тела. С целью уточнения анамнеза исследовали доступные выписные эпикризы и амбулаторные карты.

Всем включенным в исследование пациентам отмечали статус трудоспособности на момент развития ИМпST. Из 127 обследованных 66 (52%) пациентов были трудоспособными и не достигли пенсионного возраста. Причем среди трудоспособных больных 61 (92%) были мужчины.

Выбор метода реперфузии осуществлялся на основании текущих рекомендаций [43, 81, 83, 85]. Первичное РКВ было выполнено в 26 (20%) случаях. Изолированная ТЛТ проведена у 20 (16%) пациентов. Фармакоинвазивный подход применен у 40 (32%) больных. У 41 (32%) пациента реперфузия не проводилась.

Во всех случаях ТЛТ выполнялась на догоспитальном этапе препаратом «Пуролаза» (Проурокиназа рекомбинантная, Россия) в дозе 6 миллионов единиц по стандартной схеме «болюс + инфузия». Показанием к проведению ТЛТ была невозможность провести РКВ в течение 120 минут от начала ангинозного статуса [43, 81, 83, 85].

Для проведения РКВ использовали ангиографический комплекс «Allura Xper FD20» (Philips Medical Systems, Нидерланды). Оперировали только ИОА. Исключением стали 5 (4%) пациентов с ОСН 3 и 4 класса, когда операцию выполнили на всех критически суженных сосудах [43, 81, 83, 85].

Причинами выбора консервативной стратегии были: позднее обращение (более 12 часов) при отсутствии показаний к РКВ (сохранение ишемии, наличие кардиогенного шока, отека легких, жизнеугрожающих аритмий, боль или динамические изменения на ЭКГ), отказ пациента от реперфузии, противопоказания к ТЛТ или недоступность РКВ.

Среди 66 пациентов, подвергнутых РКВ, кобальт-хромовые голометаллические стенты были имплантированы 46 (70%) больным, современные стенты с лекарственным покрытием на основе эверолимуса 20 (30%). Среднее количество стентов на пациента составило 1 [1; 1], средняя общая длина установленных стентов – 23 [18; 30] мм. Мануальная аспирационная тромбэктомия из ИОА была применена в 14 (17%) случаях, внутриаортальная баллонная контрпульсация у 2 (2%) больных, методики ишемического посткондиционирования не применялись. Лучевой доступ использован у 46 (55%) пациентов, бедренный – у 37 (45%). У всех исследуемых, подвергнутых РКВ или СКГ, для доступа применялся интродьюсер диаметром 2 мм (6F). Использовалось контрастное вещество йогексол с содержанием йода 350 мг/мл, среднее количество контрастного вещества на пациента составило 150 [150; 250] мл. В качестве блокатора P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов у 15 (23%) больных применен клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг, у 51 (77%) пациента – тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг. Из антикоагулянтов использовали нефракционированный гепарин. Бивалирудин, блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не применялись.

Всего СКГ была проведена у 83 пациентов (65% от общего числа больных, включенных в исследование), у 17 из них РКВ после СКГ не проводили. Причины были следующие: техническая невозможность провести РКВ (малый диаметр ИОА, дистальное поражение), отсутствие субстрата для РКВ (случаи вазоспастического или эмбологенного ИМ после эффективной ТЛТ), генерализованное атеросклеротическое поражение КА без возможности провести паллиативное РКВ.

2.2 Сбор показателей при поступлении в стационар

При поступлении каждому пациенту проводили комплекс клинических, инструментальных и лабораторных исследований: 1) определяли показатели

гемодинамики (ЧСС, систолическое и диастолическое АД) и класс ОСН по Killip, 2) регистрировали ЭКГ, фиксировали формирование патологического Q-зубца, 3) проводили анализ крови с определением уровней МНМ (TnI, КФК-МВ, АСАТ, ЛДГ), глюкозы, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, электролитов (ионов натрия, калия, хлора), общего холестерина и скорости оседания эритроцитов, 4) вычисляли СКФ по формуле CKD-EPI [94]. Анализ крови выполняли на аппаратах AU400 (Olympus), RAMP 200 (Response Biomedical Corporation) и Architect 2000 (Abbott). Уровень TnI определяли количественным методом, по стандартизированной методике. Нормы лабораторных исследований, выполнявшихся на вышеперечисленных аппаратах, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Нормы лабораторных исследований, использованных в работе

	Лабораторный показатель	Границы нормы
МНМ	TnI	0,000 - 0,100 (нг/мл)
	КФК-МВ	0,00 - 3,74 (ед/л)
	АСАТ	0,0 - 35,0 (ед/л)
	ЛДГ	0,0 - 240,0 (ед/л)
Общий анализ крови	Глюкоза	4,2 - 6,1 (ммоль/л)
	Креатинин	44,0 - 97,0 (мкмоль/л)
	Гемоглобин	110 - 160 (г/л)
	Эритроциты	3,50 - 5,50 (10^{12}/л)
	Лейкоциты	4,0 - 9,0 (10^{9}/л)
	Скорость оседания эритроцитов	2 -15 (мм/ч)
Электролиты	Ионы натрия	136,0 - 146,0 (ммоль/л)
	Ионы калия	3,5 - 5,1 (ммоль/л)
	Ионы хлора	98,0 - 106,0 (ммоль/л)

Продолжение таблицы 2

	Лабораторный показатель	Границы нормы
Липидный профиль	Общий холестерин	0,00 - 5,17 (ммоль/л)
	Триглицериды	0,14 - 1,82 (ммоль/л)
	Липопротеиды высокой плотности	1,09 - 2,28 (ммоль/л)
	Липопротеиды низкой плотности	0,00 - 3,37 (ммоль/л)
	Индекс атерогенности	0,0 - 4,0

При проведении ангиографии состояние КА оценивали с помощью шкал SS [176] и JS [103, 187] (рисунок 1). На основании данных шкал начисляли баллы за гемодинамически значимые поражения КА и рассчитывали сумму этих баллов.

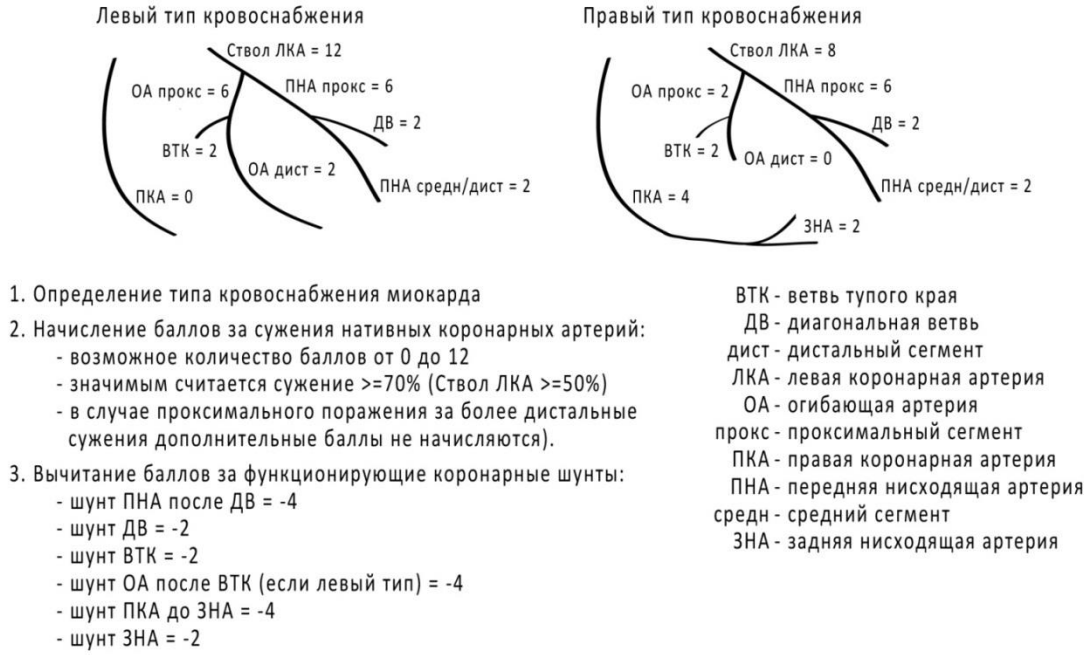

Рисунок 1 – BCIS-1 Myocardial Jeopardy score

Согласно SS, значимо суженной считалась КА со стенозом более 50%, в случае JS таковым был стеноз от 70% (в случае ствола ЛКА от 50%). Также к гемодинамически значимому поражению КА относили тромбоз 2-й и более

степени по TIMI thrombus grade [178] и стенозы с кровотоком дистальнее места сужения 2 балла и менее согласно TIMI flow grade [133].

Подсчет баллов проводился до выполнения РКВ (SS_общий, JS_общий) и после операции (SS_остаточный, JS_остаточный). Если РКВ не проводили, SS_остаточный и JS_остаточный считали равными SS_общий, JS_общий, соответственно. Отдельно считали количество баллов в ИОА до выполнения РКВ (SS_ИОА, JS_ИОА).

Полноту достигнутой реваскуляризации характеризовали с помощью индекса реваскуляризации [122, 160, 186], рассчитывавшегося для каждой из шкал (SS_ИР, JS_ИР). Формулы для расчета индекса реваскуляризации были следующими:

$$SS_ИР = (SS_общий - SS_остаточный) / SS_общий, \quad (1)$$

$$JS_ИР = (JS_общий - JS_остаточный) / JS_общий, \quad (2)$$

У пациентов, которым РКВ или СКГ не проводились, индекс реваскуляризации считали равным «0,0». В ситуациях, когда на момент проведения СКГ значимых атеросклеротических сужений коронарных артерий не выявляли и РКВ не проводили (случаи вазоспастического или эмбологенного ИМ после эффективной ТЛТ), индекс реваскуляризации принимали за «1,0».

По результатам выполнения ТЛТ и РКВ делалось заключение об эффективности реперфузии. При системной ТЛТ реперфузия считалась успешной, если в течение 90 минут после завершения введения тромболитика наблюдалось прекращение ангинозной боли и снижение сегмента ST более чем на 70% от исходной величины в отведении, изначально показавшем наибольший подъем [29]. Вспомогательным критерием, свидетельствовавшим о восстановлении коронарного кровотока, было развитие реперфузионных аритмий (желудочковая тахикардия, брадикардия, частая желудочковая экстрасистолия, идиовентрикулярный ритм). В случае проведения РКВ в дополнение к вышеперечисленным признакам обязательным критерием эффективной реперфузии было достижение в ИОА 3 степени кровотока по TIMI flow grade

[133]. Кроме того, чтобы считаться «эффективной», реперфузия должна была быть достигнута в первые 24 часа после начала ангинозного статуса.

У всех включенных в исследование пациентов фиксировали два временных интервала: время «симптом-госпитализация» и время «симптом-реперфузия» (от начала ангинозного статуса до достижения эффективной реперфузии в результате ТЛТ или РКВ). С целью дальнейшей математической обработки результата в случаях, когда эффективная реперфузия не была достигнута, интервал «время-реперфузия» принимали за 1 сутки (1440 минут). Также у больных, подвергнутых РКВ, измеряли время «симптом-баллон» (от начала ангинозного статуса до попытки восстановления кровотока по ИОА).

На основании полученных анамнестических, клинических и лабораторных данных рассчитывали количество баллов по шкалам GRACE 2.0 [150] и TIMI risk score for STEMI [188].

2.3 Сбор показателей в течение госпитализации и на момент выписки из стационара

По истечении 48 часов от момента госпитализации производили повторное определение уровня креатинина в крови.

Для оценки ОНПМ измеряли MaxTnI, которое выявлялось по оригинальной методике: кроме анализа при поступлении, в течение первых трех дней госпитализации пациентам выполняли серию измерений TnI в сыворотке крови и фиксировали пиковое значение. MaxTnI выявляли на основании пяти измерений: при поступлении в стационар, на 12-й, 24-й, 48-й и 72-й часы от момента госпитализации. Кроме MaxTnI определяли пик_КФК-МВ, пик_АСАТ, пик_ЛДГ.

На 10-й день ИМпST проводили клинический осмотр, 6МТХ [53] и ЭхоКГ. В процессе осмотра диагностировали симптомы ХСН [31, 42, 90].

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате «Logiq E9» («General Electric», Франция). На основании ЭхоКГ: 1) выявляли наличие

структурных изменений сердца – утолщения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (т.е. гипертрофии ЛЖ), а также расширения полости левого предсердия; 2) измеряли объемы ЛЖ – кончено-диастолический объем, конечно-систолический объем, ударный объем и ФВ ЛЖ по Simpson; 3) определяли наличие и степень диастолической дисфункции ЛЖ; 4) оценивали наличие нарушений локальной сократимости и вычисляли ИНЛС ЛЖ; 5) фиксировали наличие аневризмы ЛЖ [161].

Расчет ИНЛС ЛЖ производили на основании балльной оценки степени сократимости каждого из 16 сегментов ЛЖ [40]. В процессе оценки за 1 балл принимали нормокинез миокарда, за 2 балла – гипокинез, за 3 балла – акинез, за 4 балла – дискинез. Полученные баллы суммировали и делили на количество исследованных сегментов.

На основании полученных данных выявляли наличие ХСН и определяли ее ФК по классификации NYHA. Отдельно фиксировали количество больных с СНсФВ и СНпФВ [31, 42, 90].

Кроме того, на 10-й день определяли показатели липидного профиля: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, индекс атерогенности, повторно измеряли уровень глюкозы и креатинина в сыворотке крови, рассчитывали СКФ.

На основании оценки динамики уровня креатинина сыворотки крови (при поступлении, через 48 часов, через 10 дней), отмечали развитие ОПП по критериям KDIGO [139]. Развитие ОПП констатировали в случае: 1) повышения креатинина через 48 часов после поступления на ≥26,5 мкмоль/л по сравнению с исходным значением при госпитализации, 2) повышения креатинина через 48 часов или через 10 дней в 1,5 раза по сравнению с исходным значением при госпитализации.

По результатам проведенного на госпитальном этапе обследования всем подвергнутым СКГ пациентам делалось заключение о типе развившегося ИМпST согласно «Третьему универсальному определению ИМ» [68]. Больные

анализировались на предмет соответствия критериям эмбологенного [154] и вазоспастического ИМ [5].

Для подтверждения диагноза эмбологенного ИМ использовали систему критериев, предложенную авторами исследования SUITA [154], которую адаптировали к специфике данного исследования. «Большими» критериями коронарной эмболии являлись: 1) ангиографически доказанная коронарная эмболия без атеросклероза КА, 2) одновременная эмболия нескольких КА. «Малыми» критериями считали: 1) отсутствие стенозов КА более 25% за исключением инфаркт-ответственного поражения, 2) подтверждённый источник коронарной эмболии по данным ЭхоКГ, 3) наличие факторов риска эмболии (фибрилляции предсердий, инфекционного эндокардита, протезированного клапана и других). Доказанной коронарную эмболию считали в случае сочетания двух больших критериев, либо одного большого и двух малых критериев, либо трех малых критериев. Вероятной – при сочетании одного большого и одного малого критериев или при наличии двух малых критериев. Исключали диагноз коронарной эмболии наличие коронарного атеросклероза, подтвержденного данными СКГ или аутопсии, а также выявленные в ходе ангиографии эктазии КА.

Диагноз вазоспастического ИМпST ставили на основании следующих критериев: 1) интактные КА, либо отсутствие атеросклеротических бляшек, суживающих просвет КА более чем на 30% или имеющих признаки нестабильности, по данным СКГ 2) отсутствие критериев эмбологенного ИМ [154], 3) регистрация во время болевого приступа подъема сегмента ST на 2 и более мм в трех смежных отведениях на ЭКГ, 4) регистрация обратимых динамических изменений сегмента ST по данным ЭКГ-мониторирования (проводили дополнительно при подозрении на вазоспастический характер ИМ), 5) отсутствие других причин, вызывающих ишемию миокарда [68].

Геморрагические осложнения, возникшие на этапе госпитализации, регистрировали и оценивали по шкале PLATO [105].

2.4 Наблюдение, конечные точки, обследование на момент завершения исследования

Период наблюдения составил 12 месяцев от момента включения в исследование.

На момент выписки из стационара всем пациентам была назначена стандартная базисная терапия после ИМпST (включая ДАТ) в соответствии с текущими клиническими рекомендациями [43, 81, 83, 85]. У 3 (2%) больных с постоянной формой фибрилляции предсердий была использована трехкомпонентная антитромбоцитарная терапия с варфарином. В течение периода наблюдения, в случае необходимости, медикаментозная терапия корригировалась. Соблюдение режима приема лекарственных препаратов, в особенности ДАТ, тщательно контролировали.

В течение всего периода наблюдения регистрировали MACE: смерть вследствие кардиологических причин, рецидивирующий (возникший в период от 72 часов до 28 дней после индексного события) или повторный (после 28 дней) нефатальный ИМ, ТС, повторную реваскуляризацию ранее оперированной КА (TVR) [84]. Отдельно отмечали развитие MACE в течение первых 30 дней после ИМпST и в течение всех 12 месяцев исследования.

На протяжении всего периода постгоспитального наблюдения, продолжали регистрировать геморрагические осложнения по шкале PLATO [105].

Контроль за приемом медикаментозной терапии и регистрацию развития неблагоприятных исходов ИМпST в течение 12-месячного периода наблюдения осуществляли посредством регулярных телефонных контактов.

Через 12 месяцев после ИМпST для верификации диагноза ХСН проводили 6МТХ [53], измеряли уровень NT-proBNP и повторяли ЭхоКГ. Протокол выполнения ЭхоКГ был таким же, как в индексную госпитализацию. Уровень NT-proBNP измеряли количественным методом на аппарате Cobas h 232 (Roche), норма менее 125 пг/мл. На основании полученных данных вновь делали заключение о ФК ХСН. Отдельно выявляли количество больных с СНсФВ и

СНпФВ. Критериями диагностики данных форм ХСН были наличие клинических симптомов ХСН, ФВ ЛЖ более 40%, повышение уровня NT-proBNP более 125 пг/мл, наличие гипертрофии ЛЖ и/или расширения левого предсердия по данным ЭхоКГ [31, 42, 90]. Также отмечали наличие периферических отеков и считали количество баллов по ШОКС в модификации Мареева В.Ю. [47].

Отдельно для каждого пациента регистрировали достижение комбинированной конечной точки: развитие MACE и/или наличие клинически выраженной ХСН II-IV ФК (MACE / ХСН).

Для оценки КЖ через 12 месяцев после ИМпST все пациенты проходили тестирование с помощью опросника EQ-5D (EuroQol Group) в версии EQ-5D-3L [96]. По результатам тестирования отмечали количество баллов по EQ-VAS (visual analogue scale) и рассчитывали EQ-5D индекс по оригинальной методике [136, 141].

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 2.

2.5 Методика статистического анализа

Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75]). Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft) и MedCalc 11.5 (MedCalc Software) [11].

Использовались следующие методы статистического анализа: метод Спирмена, критерий Манна-Уитни, метод Хи-квадрат по Пирсону, точный критерий Фишера, ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, построение диаграмм Венна, построение кривых Каплана-Майера, логистический регрессионный анализ, логарифмический ранговый анализ, расчет отношения рисков, расчет отношения шансов, ROC-анализ (англ. analysis of receiver operating characteristic), тест Делонга [22, 75].

Построение прогностической модели осуществлялось на основе уравнений логистической регрессии, создававшихся методами прямого пошагового отбора и

обратного пошагового удаления [38, 132, 147]. Полученная модель была подвергнута многосторонней валидации с различными, в том числе независимыми, наборами данных [143].

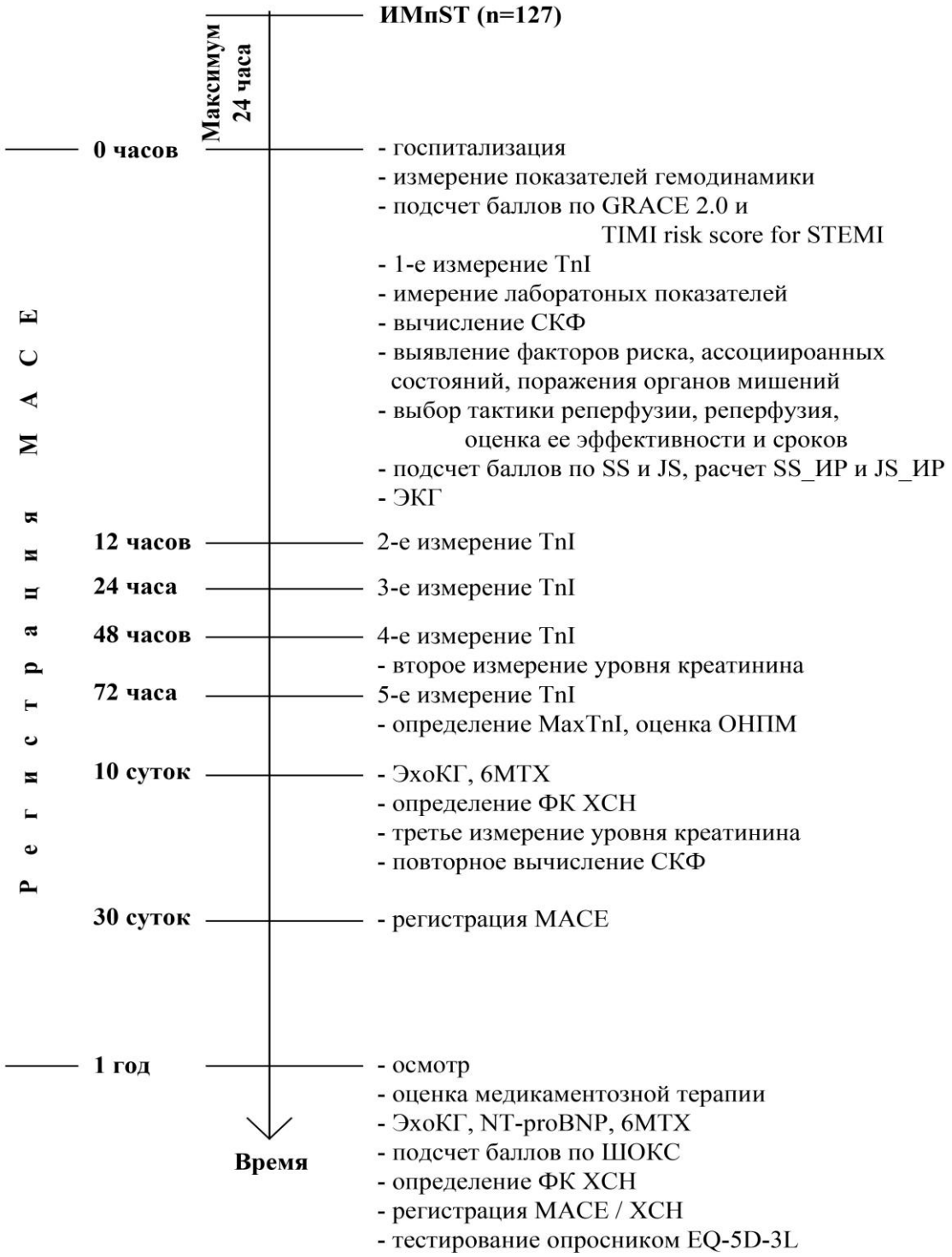

Рисунок 2 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Показатели при поступлении в стационар, эффективность реперфузии, результаты РКВ, осложнения ИМпST на момент госпитализации

Из 127 включенных в исследование пациентов у 84 (66%) при поступлении не было явлений ОСН, у 28 (22%) была отмечена ОСН 2-го класса, у 4 больных (3%) развилась ОСН 3-го класса (отек легких), у 11 (9%) – 4-го класса (кардиогенный шок).

В среднем по выборке были отмечены следующие показатели гемодинамики: систолическое АД – 140 [120; 150] мм.рт.ст; диастолическое АД – 80 [80; 90] мм.рт.ст; ЧСС – 78 [70; 90] уд/мин. По результатам ЭКГ, выполненной на момент поступления, патологический зубец Q был зарегистрирован у 117 (92%) пациентов, Q-образующий ИМ не был выявлен лишь у 10 (8%) больных. У 64 пациентов (50%), включенных в исследование, был отмечен ИМ передней локализации. Время «симптом-госпитализация» по выборке составило 364 [126; 972] минуты.

Лабораторные показатели, определявшиеся при поступлении, были следующими: TnI – 1,200 [0,043; 11,160] нг/мл, глюкоза – 7,7 [6,4; 9,5] ммоль/л, эритроциты – 4,7 [4,3; 5,0] * 10^{12}/л, лейкоциты – 9,30 [7,85; 12,35] * 10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов – 17 [8; 29] мм/ч, гемоглобин – 140 [126, 151] г/л, Na^{+} – 138,0 [136,2; 140,0] ммоль/л, K^{+} – 4,1[3,8; 4,4] ммоль/л, Cl^{-} – 109,0 [107,0; 111,0] ммоль/л, креатинин – 88,5 [76,9; 107,0] мкмоль/л, СКФ – 75,8 [56,7; 94,1] мл/мин/1,73м^{2}, общий холестерин – 4,98 [4,26; 5,60] ммоль/л.

Среди 26 пациентов, подвергнутых первичному РКВ, достичь эффективной реперфузии удалось у 24 больных, что составило 92% от всех первичных РКВ. Фармакоинвазивная стратегия реперфузии, примененная у 40 пациентов, была успешна у 38 (95%) из них. Из 20 случаев изолированной ТЛТ эффективная реперфузия была достигнута у 10 (50%) пациентов.

Из 41 пациента без реперфузии с помощью РКВ или ТЛТ в одном случае (2%) на СКГ было отмечено спонтанное восстановление кровотока по ИОА (TIMI 3) в сочетании с другими критериями эффективной реперфузии. В дальнейшем был сделан вывод, что причиной ИМ у данного больного был стойкий спазм КА.

Таким образом, из 127 пациентов эффективная реперфузия была достигнута у 73 (58%). Среднее время «симптом-реперфузия» среди данной группы больных составило 243 [166; 517] минуты.

Не удалось достичь эффективной реперфузии с помощью РКВ в 4 случаях (6% от всех 66 выполненных РКВ). У 3 (4%) больных развился феномен «no-reflow» с кровотоком 1-2 по TIMI grade flow, у 1 (2%) пациента просвет ИОА не был восстановлен вследствие технических трудностей.

Среди 83 пациентов, которым была проведена СКГ, выраженность атеросклеротического поражения варьировала: SS_общий 22 или менее баллов был отмечен у 70 (84%) пациентов, 22-32 балла – у 10 (12%), 32 или более баллов – у 3 (4%). Средний SS_общий у пациентов, подвергнутых СКГ, был равен 10 [6; 18], JS_общий – 6 [4;8].

У 66 пациентов, подвергнутых РКВ, были получены следующие средние величины: SS_общий – 10 [7; 17], SS_ИОА – 8 [5; 12], SS_остаточный – 2 [0; 6], SS_ИР – 0,8 [0,5; 1,0], JS_общий – 6 [4; 8], JS_ИОА – 4 [4; 6], JS_остаточный – 2 [0; 2], JS_ИР – 0,8 [0,6; 1,0], время «симптом-баллон» – 515 [260; 913] минут.

По всей выборке из 127 включенных в исследование пациентов SS_ИР был равен 0,1 [0,0; 0,8], JS_ИР – 0,2 [0,0; 1,0].

Количество баллов GRACE 2.0 в среднем по выборке было 107 [90; 140], количество баллов по TIMI risk score for STEMI – 3 [2; 6].

3.2 Показатели в течение госпитализации и на момент выписки из стационара, госпитальные осложнения ИМпST

За время госпитализации скончались 13 пациентов, госпитальная летальность составила 10,2%. Во всех случаях смерть наступила в первые 7 суток госпитализации, а ее причина была кардиального характера: 5 больных (39% от всех умерших на госпитальном этапе) скончалось от кардиогенного шока, еще у 5 пациентов (39%) развилась фибрилляция желудочков, которую не удалось купировать, в 3 случаях (22%) произошли механические осложнения ИМ с последующей тампонадой перикарда.

Средний ОНПМ, оценивавшийся в первые дни госпитализации на основании пиковых значений МНМ, у выживших пациентов был следующим: MaxTnI – 30,100 [14,900; 50,000] нг/мл, пик_КФК-МВ – 97 [47; 193] ед/л, пик_АСАТ – 188 [108; 298] ед/л, пик_ЛДГ – 1101 [700; 1849] ед/л. Средний уровень креатинина, определявшегося по истечении 48 часов, составил 106,9 [88,6; 129,0] ммоль/л.

В результате лабораторного анализа, проведенного на 10-й день лечения у 114 выживших на госпитальном этапе пациентов, были получены средние значения по выборке. Характеристика почечной функции: креатинин – 95,4 [86,7; 114,3] ммоль/л, СКФ – 66,0 [57,0; 84,2] мл/мин/1,73м^2. Липидный профиль: общий холестерин – 4, 98 [4,13; 5,60] ммоль/л, триглицериды – 1,96 [1,46; 2,67] ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,00 [0,82; 1,22] ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 3,00 [2,37; 3,23] ммоль/л, индекс атерогенности – 3,3 [2,7; 5,6]. Уровень глюкозы в сыворотке крови – 5,6 [4,9; 6,1] ммоль/л.

По результатам ЭхоКГ, выполненной перед выпиской, были получены следующие средние величины: размеры левого предсердия – 4,2 [3,8; 4,5] на 4,5 [4,1; 4,9] см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 [1,0; 1,2] см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,2 [1,0; 1,3] см, ФВ ЛЖ – 50 [45; 57]%, кончено-диастолический объем ЛЖ – 100 [84; 122] мл, конечно-систолический

объем ЛЖ – 50 [39; 62] мл, ударный объем ЛЖ – 52 [41; 61] мл, ИНЛС ЛЖ – 1,188 [1,063; 1,375]. Аневризма ЛЖ была диагностирована у 16 (13%) больных.

Из 114 выживших на госпитальном этапе лечения ИМпST пациентов, у 58 (51%) была зарегистрирована сохраненная ФВ ЛЖ (50% и более), у 43 (38%) больных значение ФВ ЛЖ было промежуточным (40-49%), у 13 (11%) данный показатель был существенно сниженным (менее 40%). Диастолическая дисфункция была выявлена у 81 (71%) пациента, из них у 71 (88%) больного диагностирована диастолическая дисфункция 1 типа, у 9 (11%) – 2 типа и у 1 (1%) обследованного зарегистрирована дисфункция 3 типа. Таким образом, из всех 114 выживших пациентов не имели систолической или диастолической дисфункции 16 (14%) больных, у остальных 98 (86%) обследованных была выявлена дисфункция того или иного типа.

Средняя дистанция, пройденная больными в рамках 6МТХ, составила 322,5 [273,0; 422,5] метра. При анализе результатов 6МТХ учитывались данные всех включенных в исследование пациентов. На момент проведения тестирования больных, развивших раннюю постинфарктную стенокардию, которая могла затруднить интерпретацию результатов 6МТХ, не было.

Среди 114 выживших к моменту выписки пациентов не имели явлений ХСН только 10 (9%) из них. У 18 (16%) больных сформировалась ХСН I ФК. У 52 (45%) обследованных выявлена ХСН II ФК. Пациентов с ХСН III ФК было 32 (28%). У 2 (2%) развилась ХСН IV ФК. Таким образом, к моменту выписки ХСН (I-IV ФК) сформировалась у 104 (91%) пациентов, клинически значимая ХСН (II-IV ФК) развилась у 87 (75%) больных, 34 (30%) обследованных имели клинически выраженную (III-IV ФК) ХСН.

Из всех 104 пациентов, развивших на госпитальном этапе лечения ХСН, у 13 (13%) больных была отмечена СНнФВ, у 43 (41%) – СНпФВ, еще у 48 (46%) – СНсФВ.

За период стационарного лечения, у 4 больных (3% от всех включенных в исследование) произошли геморрагические осложнения. Из них в 1 случае (25% геморрагических осложнений) было отмечено формирование обширных

спонтанных гематом на конечностях (незначительное кровотечение по шкале PLATO). У 2 (50%) больных развились желудочно-кишечные кровотечения, которые купировались эндоскопической коагуляцией, не сопровождались нарушением гемодинамики, значимым падением уровня гемоглобина и не потребовали переливания компонентов крови (малое кровотечение по PLATO). У 1 (25%) пациента произошло желудочно-кишечное кровотечение, которое сопровождалось существенным нарушением гемодинамики, падением уровня гемоглобина и, кроме эндоскопической коагуляции, потребовало переливания плазмы крови (большое кровотечение по PLATO) и коррекции ДАТ (ишемических осложнений в течение монотерапии аспирином не произошло). Ни у одного пациента развившееся геморрагическое осложнение не стало причиной смерти. При этом все геморрагические осложнения, зафиксированные на стационарном этапе лечения ИМпST, развились в первые сутки госпитализации у пациентов, которым проводили ТЛТ.

В результате оценки динамики креатинина в сыворотке крови среди 114 выживших пациентов ОПП было зарегистрировано у 30 (26%). Среди 80 больных, подвергнутых ангиографии, ОПП развилось у 13 (29%) обследованных. В группе из 34 пациентов, которым контрастное вещество не вводилось, ОПП развилось у 7 (21%). Различие по частоте формирования ОПП между данными группами было недостоверным (p=0,49).

По итогам СКГ, выполненной у 83 пациентов, ИМ 1 типа был зафиксирован у 74 (89%) больных, а ИМ 2 типа – у 9 (11%). Пациенты с ИМ 2 типа распределились между собой следующим образом: у 1 (11%) был поставлен диагноз вазоспастического ИМ, у 8 (89%) – диагноз эмбологенного ИМ. Из них у 3 больных (37% всех случаев с подозрением на эмбологенный ИМ) диагноз коронарной эмболии сочли доказанным, у 4 (50%) – вероятным и у 1 (13%) пациента – сомнительным.

Среднее время нахождения пациентов в стационаре составило 14 [14; 15] дней.

3.3 Терапия ИМпST и ХСН, повторные реваскуляризации коронарных артерий в течение 12-месячного периода наблюдения

С момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения из 114 выживших на госпитальном этапе пациентов изначально рекомендованный режим ДАТ был нарушен у 11 (10% от всех обследованных) больных. У 5 пациентов (46% от всех случаев коррекции ДАТ) терапия изменена по решению лечащего врача, у 3 (27%) больных – вследствие развития кровотечения, двое (18%) прекратили прием ДАТ самовольно, в 1 (9%) случае отмена данной терапии была связана с травмой конечности. Ни в одном случае продолжительность приема ДАТ не была меньше 6 месяцев.

Отклонения от рекомендованной базисной терапии (не считая ДАТ) были зарегистрированы у 15 (13%) пациентов. Причины нарушения рекомендованной базисной терапии носили организационный характер. Ни в одном случае полного прекращения приема назначенных препаратов не было, а перерыв в терапии не превышал двух дней.

Ни одному из больных в течение 12-месячного периода наблюдения не проводились сердечная ресинхронизирующая терапия или установка имплантируемого дефибриллятора.

В течение наблюдательного периода 11 пациентам (10% из выживших на госпитальном этапе) была проведена повторная реваскуляризация КА. Из них в 8 (73%) случаях было выполнено повторное вмешательство на оперированной в исходную госпитализацию КА (TVR). Еще у 3 (27%) больных с многососудистым поражением коронарного русла была выполнена плановая реваскуляризация гемодинамически значимых стенозов КА, оставшихся после индексной госпитализации. Во всех случаях плановое вмешательство было проведено после 9 месяцев наблюдения.

3.4 Ранние и отдаленные неблагоприятные исходы ИМпST, результаты обследования на момент окончания исследования

3.4.1 Развитие MACE в течение 30 дней после ИМпST

На госпитальном этапе лечения ИМпST скончались 13 пациентов (госпитальная летальность – 10,2%). С момента выписки из стационара и до окончания 30-дневного периода наблюдения умер 1 пациент вследствие развития ИМ. Итого, за первые 30 дней, прошедших с момента развития ИМпST, скончалось 14 больных, что составило 11,0% от числа всех участников исследования.

Пациентов, развивших на госпитальном этапе лечения рецидивирующий ИМ, ТС или потребовавших проведения повторного вмешательства на стентированной ранее артерии, не было.

С момента выписки и до окончания 30-дневного периода наблюдения у 4 (3% от всех обследованных) больных вновь развился ИМ, в 1 случае ставший фатальным. Развития ТС или проведения TVR в период между выпиской и 30-ым днем наблюдения зафиксировано не было.

Общее число пациентов, развивших MACE (в том числе умерших) за 30-дневный период наблюдения, составило 17 (13% от включенных в исследование).

В период наблюдения от выписки из стационара и до 30 дней с момента развития ИМпST прием базисной терапии и ДАТ не был прерван ни у одного пациента. Больной, у которого была использована монотерапия аспирином в связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения после ТЛТ, к моменту выписки был вновь переведен на ДАТ.

3.4.2 Развитие MACE в течение 12 месяцев после ИМпST

Из 127 включенных в исследование пациентов за 12-месячный период наблюдения скончались 18 (14,2%): 13 (10,2%) – на госпитальном этапе, 5 (4,0%) – после выписки из стационара вследствие развития повторного ИМ. Выжило 109 (85,8%) больных.

Также за время исследования у 6 (5% от включенных в исследование) больных развился нефатальный ИМ. У 3 (50% от всех случаев нефатального ИМ) больных вновь развившийся ИМ был расценен как рецидивирующий, еще у 3 (50%) – как повторный. Все новые случаи ИМ были зарегистрированы на постгоспитальном этапе наблюдения.

У 2 (2% от всей выборки) пациентов причиной ИМ стал ТС (у 1 пациента тромбоз был расценен, как вероятный, у другого – подтвержден данными СКГ). В одном случае развитие ТС произошло на фоне самовольной отмены ДАТ (на 9-й месяц лечения).

Повторная реваскуляризация оперированной ранее КА была проведена у 8 больных (6% от числа включенных в исследование). Из них в 7 случаях TVR была выполнена при нестабильной стенокардии, в 1 случае – по поводу повторного ИМпST. Все случаи TVR были проведены на постгоспитальном этапе.

Итого, с момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения MACE были зарегистрированы у 18 (16% от 114 выживших на госпитальном этапе лечения) больных. Всего за 12 месяцев проведения исследования MACE развил 31 пациент (25% от всех 127, включенных в исследование). Динамика выживаемости, общая структура серьезных нежелательных кардиальных событий и этап их развития представлены на рисунке 3.

Достоверных различий по частоте развития MACE среди пациентов, соблюдавших лечебные предписания и нарушивших их, не было. Среди 11 больных, у которых изначально рекомендованный режим ДАТ был нарушен, MACE развился у 2 (18%) больных, среди 103 пациентов, получавших ДАТ

регулярно, MACE развился у 16 (16%), p=0,89. Среди 15 больных, нарушивших прием базисной терапии, MACE развился у 2 (13%), среди 99 пациентов, не нарушавших режим ДАТ, MACE развился у 16 (16%), p=0,86.

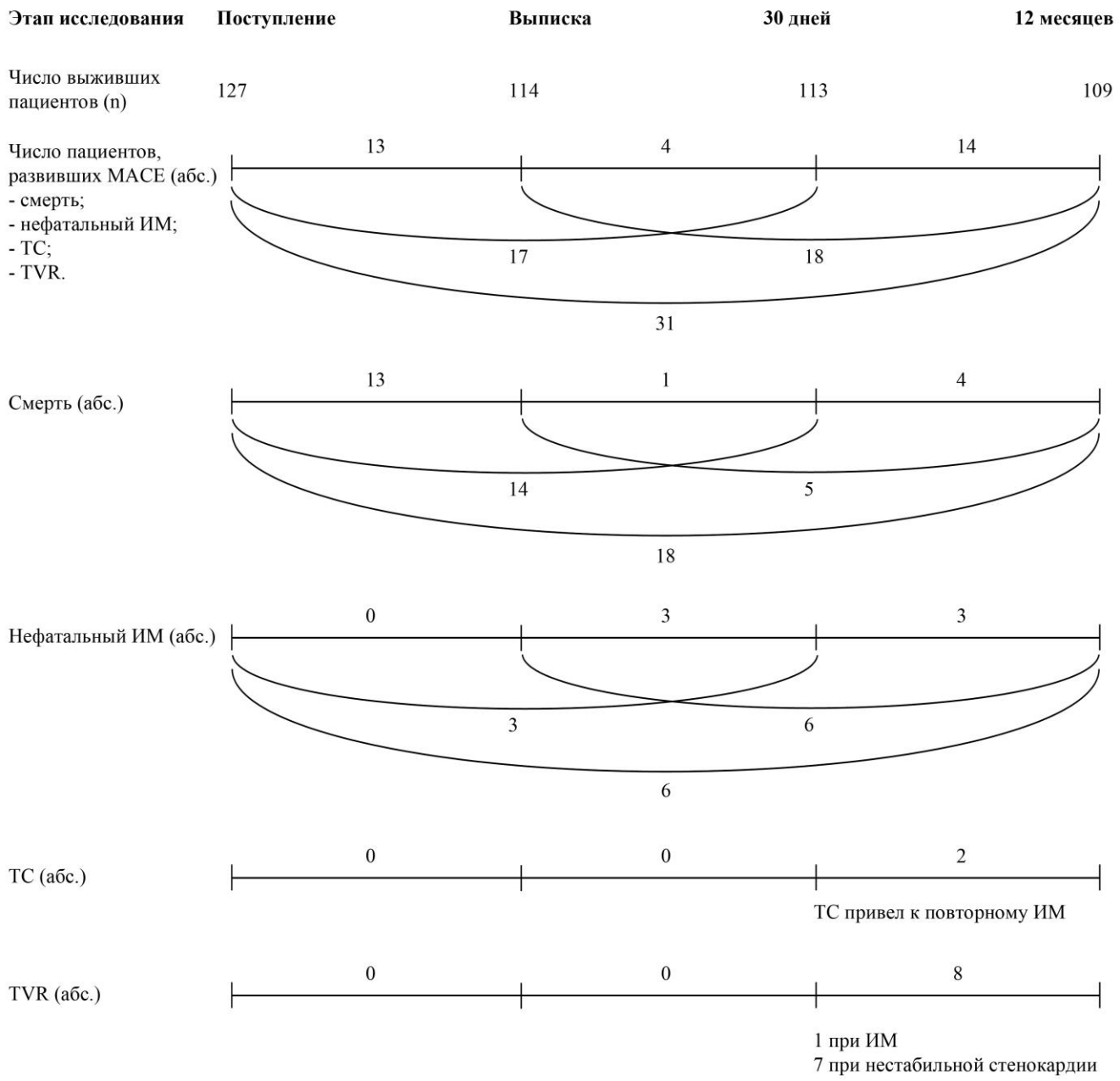

Рисунок 3 – Динамика выживаемости, общая структура серьезных нежелательных кардиальных событий и этап их развития

3.4.3 Формирование ХСН на момент окончания 12-месячного периода наблюдения

Через 12 месяцев среди 109 выживших пациентов результаты лабораторного тестирования показали средний уровень NT-proBNP по выборке – 87,0 [0,0; 598,0] пг/мл. По итогам клинического осмотра количество баллов по ШОКС оказалось равным 3 [2; 4], периферические отеки были зафиксированы у 21 (19%) пациента. Средняя дистанция, пройденная больными на 6МТХ, составила 391,5 [328,0; 465,5] м. При анализе 6МТХ не учитывали данные 8 (7% от 109 выживших) пациентов, сформировавших к моменту осмотра стабильную стенокардию, которая затрудняла интерпретацию пробы.

По результатам выполнения ЭхоКГ у выживших пациентов через 12 месяцев были получены следующие средние значения: размеры левого предсердия – 3,9 [3,7; 4,2] на 4,4 [4,2; 4,7] см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 [1,1; 1,2] см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,1 [1,0; 1,2] см, ФВ ЛЖ – 52 [45; 57] %, конечно-диастолический объем ЛЖ – 119 [98; 142] мл, конечно-систолический объем ЛЖ – 56 [42; 73] мл, ударный объем ЛЖ – 60 [52; 71] мл, ИНЛС ЛЖ – 1,125 [1,063; 1,438]. Аневризма ЛЖ выявлена у 22 (20%) пациентов.

Из 109 выживших в течение наблюдательного периода пациентов у 59 (54%) была зарегистрирована сохраненная ФВ ЛЖ (50% и более), у 42 (39%) больных значение ФВ ЛЖ было промежуточным (40-49%), у 9 (7%) ФВ была снижена (менее 40%).

Диастолическая дисфункция была выявлена у 78 (72%) пациентов, из них у 68 (87%) больных диагностирована диастолическая дисфункция 1 типа, у 9 (12%) – 2 типа и у 1 (1%) обследованного зарегистрирована дисфункция 3 типа.

Таким образом, к моменту окончания исследования из 109 выживших пациентов только 6 (5%) больных не имели явлений ХСН. У 35 (32%) обследованных выявлена ХСН I ФК, у 38 (35%) – ХСН II ФК, 28 (26%) пациентов сформировали ХСН III ФК, 2 (2%) больных – ХСН IV ФК. Таким образом, на момент окончания исследования среди 109 выживших пациентов ХСН (I-IV ФК)

сформировалась у 103 (95%) больных, клинически значимая ХСН (II-IV ФК) развилась у 68 (62%) больных, 30 (28%) обследованных имели клинически выраженную (III-IV ФК) ХСН.

Из 103 пациентов, сформировавших к моменту окончания исследования ХСН, у 10 (10%) больных была отмечена СНнФВ, у 41 (40%) – СНпФВ, еще у 52 (50%) – СНсФВ.

Примечательно, что почти у половины из 109 выживших пациентов, в течение 12-месячного периода наблюдения, сменился ФК ХСН: у 27 (25%) ФК ХСН уменьшился, у 60 (55%) остался без изменения, у 22 (20%) увеличился.

Закономерно, что группы пациентов, развивших или неразвивших ХСН II-IV ФК, различались по клиническим, лабораторным и инструментальным показателям, определявшимся через 12 месяцев (таблица 3).

Данные группы достоверно различались по результатам 6МТХ, количеству баллов по ШОКС, частоте встречаемости периферических отеков и уровню NT-proBNP. Среди проанализированных эхокардиографических показателей значимых различий не было получено только по ударному объему ЛЖ, толщине межжелудочковой перегородки и толщине задней стенки ЛЖ.

Частоты зафиксированных нарушений приема базисной терапии в обозначенных выше группах также достоверно не различались (p=0,76).

Таблица 3 – Различия между основными показателями на момент окончания исследования в зависимости от развития ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев после ИМпST

Показатели		Без ХСН или с ХСН I ФК (n=41)	Развившие ХСН II-IV ФК (n=68)	p-value
Клинические и функциональные показатели	6МТХ (м)	478,5 [435,0; 560,0]	341,5 [304,7; 391,0]	<0,001
	ШОКС (баллы)	2 [1; 2]	4 [2; 4]	0,003
	Периферические отеки, абс. (%)	0 (0)	21 (31)	<0,001
ЭхоКГ	ФВ ЛЖ (%)	56 [54; 59]	49 [42; 52]	<0,001
	Ударный объем ЛЖ (мл)	58 [54; 69]	61 [48; 72]	0,95
	Кончено-диастолический объем ЛЖ (мл)	108 [94; 125]	131 [111; 144]	0,03
	Конечно-систолический объем ЛЖ (мл)	49 [39; 55]	65 [51; 80]	0,004
	Толщина межжелудочковой перегородки (см)	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,65
	Толщина задней стенки ЛЖ (см)	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,2]	0,32
	ФВ ЛЖ (%)	3,8 [3,7; 3,9]	4,0 [3,8; 4,4]	0,02
	Продольный размер левого предсердия (см)	4,2 [4,1; 4,4]	4,5 [4,3; 4,8]	0,004
	Диастолическая дисфункция, абс. (%)	20 (86)	58 (50)	0,01
	ИНЛС ЛЖ	1,094 [1,000; 1,125]	1,313[1,125; 1,500]	<0,001
	Аневризма ЛЖ, абс. (%)	1 (1)	21 (31)	<0,001
Лабораторные показатели	NT-proBNP (пг/мл)	0 [0; 31]	598 [152; 1469]	0,001

3.4.4 Достижение комбинированной конечной точки MACE / ХСН в течение 12 месяцев после ИМпST

Из 127 пациентов, включенных в исследование, 18 (14%) больных скончались в течение 12 месяцев. Среди 109 пациентов, выживших на момент окончания исследования, 68 (54% от всех включенных в исследование) больных сформировали ХСН II-IV ФК. Из них 54 (43% от всей выборки) пациента не развили MACE в течение 12 месяцев, а 14 (11% от числа включенных) больных развили как MACE, так и клинически выраженную ХСН. Пациентов, развивших нелетальное серьезное кардиальное событие и не сформировавших при этом ХСН, не было. Всего к моменту окончания 12-месячного периода наблюдения достигли комбинированной конечной точки MACE / ХСН 86 (68%) больных. Не развил неблагоприятных исходов ИМпST 41 (32%) пациент (рисунок 4).

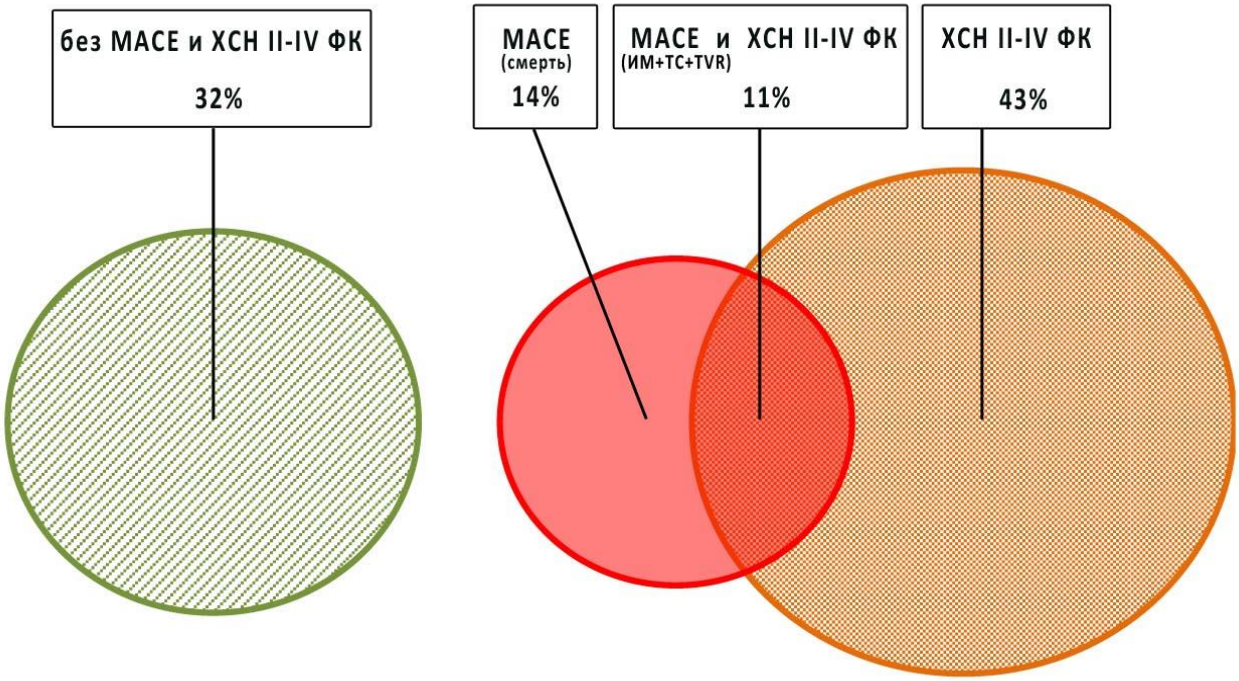

Рисунок 4 – Структура неблагоприятных клинических исходов ИМпST через 12 месяцев

3.4.5 Некардиальные неблагоприятные события в течение 12 месяцев после ИМпST

В течение 12-месячного наблюдения после выписки из стационара геморрагические осложнения были зафиксированы у 21 (18% от 114 выживших на госпитальном этапе) пациента.

Из них в 18 (86%) случаях было отмечено формирование небольших спонтанных гематом на конечностях (незначительное кровотечение по шкале PLATO). У 3 (14%) больных развились малые геморрагические осложнения по PLATO. В 2 случаях развились желудочно-кишечные кровотечения, в 1 случае была зафиксирована макрогематурия. Данные пациенты прошли курс лечения в хирургических стационарах. Больших, в том числе фатальных, кровотечений зарегистрировано не было.

Пациентам с незначительными кровотечениями ДАТ не отменялась. У пациентов, развивших малые геморрагические осложнения, ДАТ была скорректирована, что, однако, не привело к ишемическим осложнениям (все кровотечения развились в поздние сроки наблюдения).

Всего за время исследования кровотечения были зафиксированы у 25 больных (20% от всех 127 обследованных). Из них большое кровотечение по PLATO отмечено у 1 (4%) больного, малое – у 5 (20%) пациентов, незначительное – у 19 (76%).

Пациентов, которым в связи с развитием тяжелой почечной недостаточности потребовалось проведение гемодиализа, также не было.

Одна пациентка получила травму нижней конечности, которая потребовала отмены ДАТ, однако не стала причиной ишемического осложнения.

3.4.6 Качество жизни через 12 месяцев после ИМпST

В результате тестирования выживших пациентов опросником EQ-5D-3L через 12 месяцев после перенесенного ИМпST были получены следующие средние величины: подвижность – 2 [1;2] балла, самообслуживание – 1 [1;1] балл, повседневная деятельность – 1 [1;1] балл, боль – 2 [1;2] балла, депрессия – 1 [1,2] балл, EQ-5D индекс – 0,77 [0,66; 0,83], EQ VAS – 70 [50; 80]. Распределение баллов в процентном соотношении для каждой из характеристик КЖ представлено на рисунке 5.

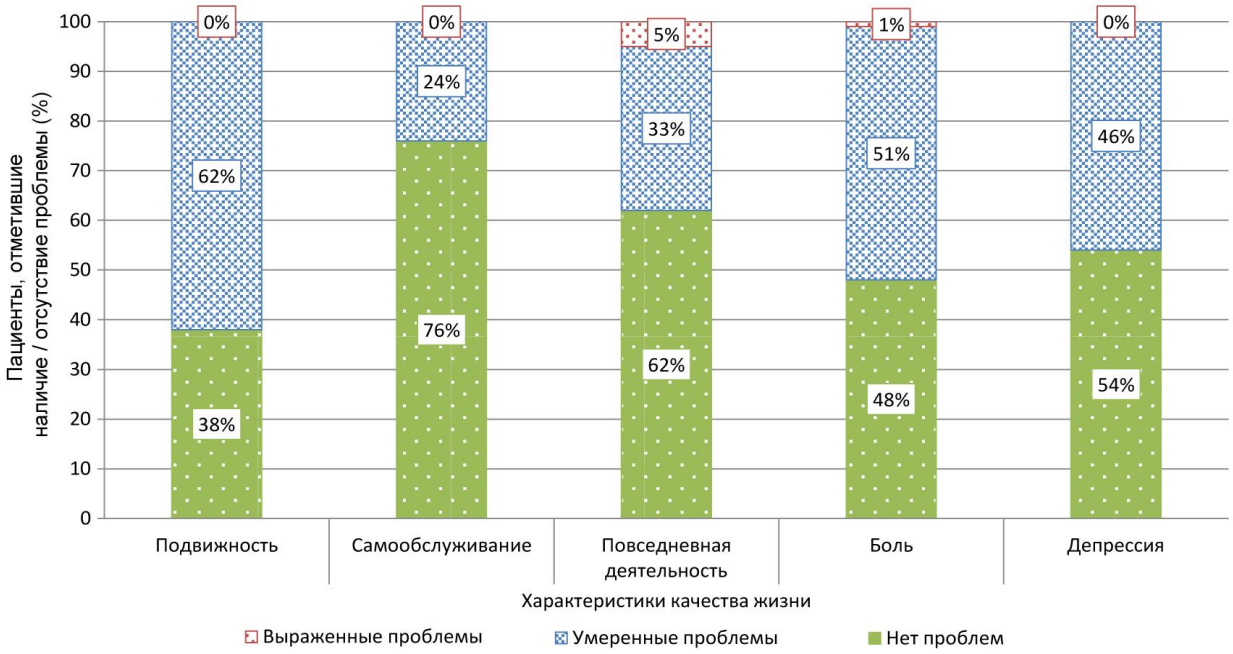

Рисунок 5 – Качество жизни пациентов через 12 месяцев после ИМпST

Пациенты, развившие в течение 12 месяцев после ИМпST какой-либо неблагоприятный исход, отметили достоверно более низкое КЖ на момент тестирования (рисунок 6).

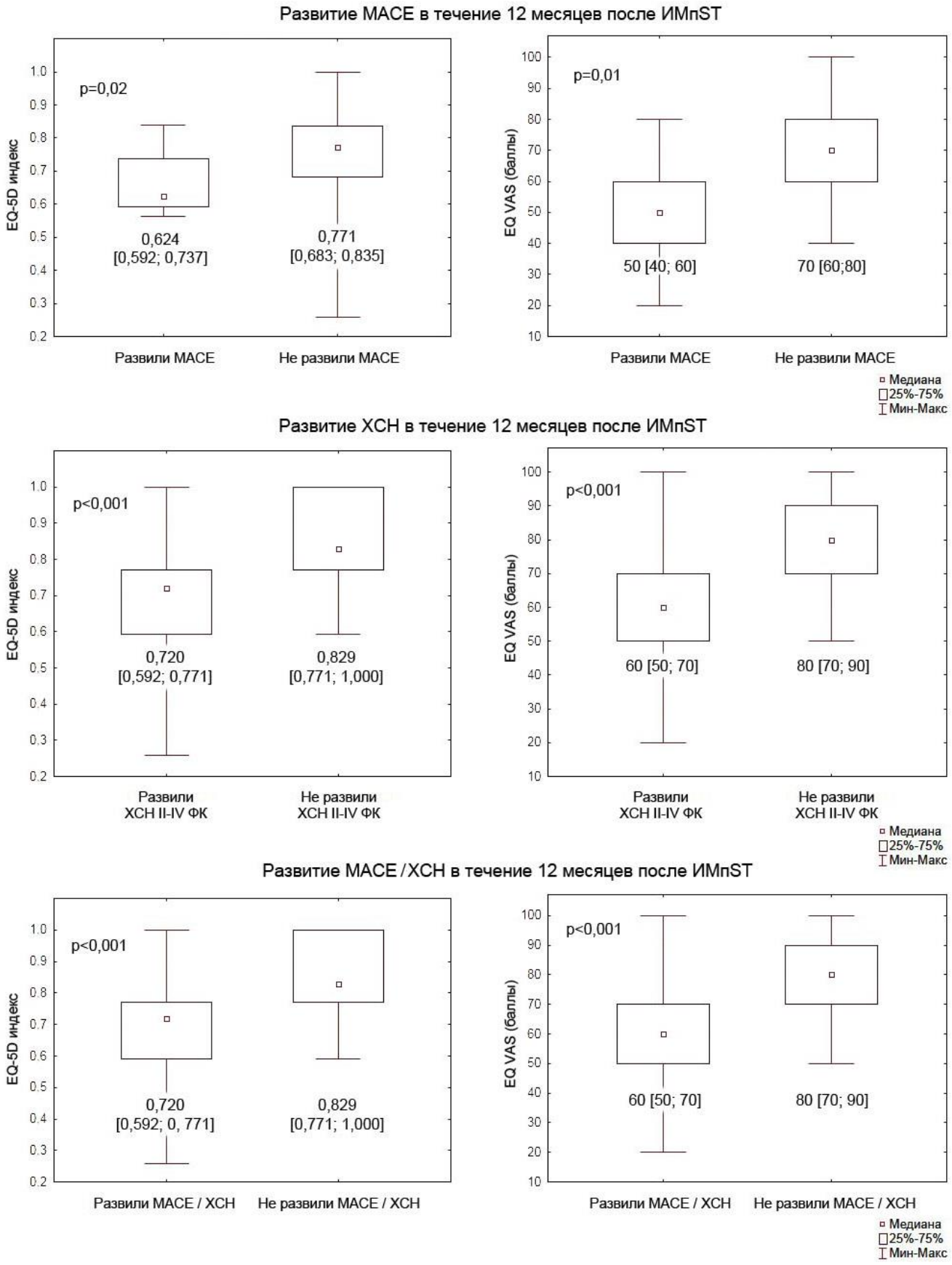

Рисунок 6 – Качество жизни пациентов через 12 месяцев после ИМпST в зависимости от развития неблагоприятных исходов

ГЛАВА 4 ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

4.1 Выявление предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST среди показателей, определяемых на момент поступления в стационар (однофакторный статистический анализ)

В зависимости от развития того или иного клинического исхода, все включенные в исследование пациенты разделены на следующие парные группы (таблица 4).

Таблица 4 – Деление пациентов на группы в зависимости от развития различных клинических исходов

Клинический исход	Группа пациентов, не развивших данный исход	Группа пациентов, развивших данный исход
Смерть в течение 30 дней, n (%)	113 (89)	14 (11)
Смерть в течение 12 месяцев, n (%)	109 (86)	18 (14)
Развитие MACE в течение 30 дней, n (%)	110 (87)	17 (13)
Развитие MACE в течение 12 месяцев, n (%)	96 (76)	31 (24)
Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев среди выживших пациентов, n (%)	41 (38)	68 (62)
Достижение комбинированной конечной точки MACE / ХСН в течение 12 месяцев, n (%)	41 (32)	86 (68)

С целью выявления предикторов развития неблагоприятных клинических исходов вышеуказанные группы сравнили по основным клинико-анамнестическим, лабораторным, инструментальным и лечебным показателям,

собранным на момент поступления. В качестве потенциальных предикторов анализировали только те показатели, которые, согласно дизайну исследования, были доступны для всех пациентов.

По результатам проведенного анализа на момент поступления в стационар в качестве предикторов развития MACE (в том числе смерти), формирования ХСН и достижения MACE / ХСН были отмечены: женский пол, пожилой возраст, высокий класс ОСН, низкое систолическое и диастолическое АД, высокая ЧСС, факт фибрилляции желудочков, Q-образующий ИМ, отсутствие эффективной реперфузии, большое время «симптом-реперфузия», низкие SS_ИР и JS_ИР, высокий уровень K^+, глюкозы и креатинина в крови, низкий уровень эритроцитов и гемоглобина, сниженная СКФ.

4.2 Выявление предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST среди показателей, определяемых в течение госпитализации и при выписке из стационара (однофакторный статистический анализ)

В зависимости от развития того или иного клинического исхода, все пациенты, за исключением умерших на госпитальном этапе лечения, разделены на следующие парные группы (таблица 5).

С целью выявления предикторов развития неблагоприятных клинических исходов вышеуказанные группы сравнили по основным клинико-анамнестическим, лабораторным, инструментальным и лечебным показателям, собранным на госпитальном этапе и к моменту выписки из стационара. В качестве потенциальных предикторов анализировали только те показатели, которые, согласно дизайну исследования, были доступны для всех пациентов.

По результатам ЭхоКГ и лабораторного тестирования, проведенных на момент выписки из стационара, в качестве предикторов развития MACE (в том числе смерти), формирования ХСН и достижения MACE / ХСН были отмечены: низкая ФВ ЛЖ, низкий ударный объем ЛЖ, большой конечно-систолический

объем ЛЖ, высокий ИНЛС ЛЖ, увеличенный поперечный размер ЛЖ, формирование аневризмы ЛЖ, высокие пиковые значения МНМ (MaxTnI, пик_КФК-МВ, пик_АСАТ, пик_ЛДГ), сниженная СКФ.

Таблица 5 – Деление пациентов на группы в зависимости от развития различных клинических исходов на постгоспитальном этапе лечения ИМпST

Клинический исход	Группа пациентов, не развивших данный исход	Группа пациентов, развивших данный исход
Смерть в течение 12 месяцев, n (%)	109 (96)	5 (4)
Развитие MACE в течение 12 месяцев, n (%)	96 (84)	18 (16)
Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев среди выживших пациентов, n (%)	41 (38)	68 (62)
Достижение комбинированной конечной точки MACE / ХСН в течение 12 месяцев, n (%)	41 (36)	73 (64)

4.3 Построение уравнений логистической регрессии (многофакторный статистический анализ)

На основании проведенного анализа отобраны предикторы, имеющие наибольший «вес» (p=<0,01) в отношении развития каждого из исходов. Данные показатели объединены в сводную таблицу, где сгруппированы в зависимости от того, фиксировались ли они на этапе госпитализации или на момент выписки (таблица 6).

Таблица 6 – Различия между наиболее «весомыми» показателями индексной госпитализации в зависимости от развития неблагоприятных исходов ИМпST

Исход	Этап прогноза	Показатель	Значение в группе пациентов, не развивших исход	Значение в группе пациентов, развивших исход	p-value
Смерть в течение 30 дней	При госпитализации	Возраст (л)	56,0 [50,0; 65,0]	76,5,0 [72,0; 81,0]	<0,001
		Класс ОСН	1 [1; 2]	3 [1; 4]	<0,001
		Фибрилляция желудочков, абс. (%)	1 (1)	5 (36)	<0,001
		ЧСС (уд/мин)	76 [70; 84]	97 [80; 100]	0,01
		Без эффективной реперфузии, абс. (%)	40 (36)	14 (100)	<0,001
		Время «симптом-реперфузия» (мин)	580 [210; 1440]	1440 [1440; 1440]	<0,001
		SS_ИР	0,4 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
		JS_ИР	0,3 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,002
		Глюкоза (ммоль/л)	7,5 [6,4; 9,2]	10,7 [7,8; 15,5]	0,002
		Креатинин (мкмоль/л)	87,0 [76,0; 105,3]	116,5 [94,30; 137,5]	0,008
		СКФ (мл/мин/1,73 $м^2$)	78,2 [59,0; 95,5]	45,1 [42,2; 59,2]	<0,001
Смерть в течение 12 месяцев	При госпитализа-ции	Мужчин / Женщин, абс. (%)	82 (75) / 27 (25)	8 (44) / 10 (56)	0,01
		Возраст (л)	55,0 [50,0; 64,0]	76,5 [72,0; 81,0]	<0,001
		Класс ОСН	1 [1; 2]	2 [1; 4]	0,006
		Фибрилляция желудочков, абс. (%)	1 (1)	5 (28)	<0,001

Продолжение таблицы 6

Исход	Этап прогноза	Показатель	Значение в группе пациентов не развивших исход	Значение в группе пациентов развивших исход	p-value
Смерть в течение 12 месяцев	При госпитализации	ЧСС (уд/мин)	76 [70; 83]	94 [80; 100]	0,003
		Без эффективной реперфузии, абс. (%)	38 (35)	16 (89)	<0,001
		Время «симптом-реперфузия» (мин)	580 [210; 1440]	1440 [1440; 1440]	<0,001
		SS_ИР	0,4 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
		JS_ИР	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
		Глюкоза (ммоль/л)	7,5 [6,4; 9,1]	10,7 [7,4; 14,6]	0,005
		Креатинин (мкмоль/л)	86,25 [76,0; 105,0]	116,5 [94,3; 140,0]	0,004
		СКФ (мл/мин/1,73 $м^2$)	79,2 [62,0; 95,5]	45,1 [35,2; 61,7]	<0,001
	При выписке	ФВ ЛЖ (%)	50 [45; 57]	32 [29; 35]	0,01
Развитие MACE в течение 30 дней	При госпитализации	Мужчин / Женщин, абс. (%)	84 (76) / 26 (24)	6 (35) / 11 (65)	0,001
		Возраст (л)	55,5 [50,0; 65,0]	75,0 [70,0; 81,0]	<0,001
		Класс ОСН	1 [1; 2]	2 [1; 4]	0,01
		Фибрилляция желудочков, абс. (%)	1 (1)	5 (29)	<0,001
		Систолическое АД (мм. рт. ст.)	140 [130; 150]	115 [90; 140]	0,01

Продолжение таблицы 6

Исход	Этап прогноза	Показатель	Значение в группе пациентов не развивших исход	Значение в группе пациентов развивших исход	p-value
Развитие MACE в течение 30 дней	При госпитализации	Без эффективной реперфузии, абс. (%)	38 (34)	16 (94)	<0,001
		Время «симптом-реперфузия» (мин)	578 [210; 1440]	1440 [1440; 1440]	<0,001
		SS_ИР	0,4 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
		JS_ИР	0,4 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
		Глюкоза (ммоль/л)	7,4 [6,3; 9,2]	9,5 [7,6; 14,2]	0,001
		СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	79,7 [59,0; 97,4]	46,1 [42,8; 65,8]	<0,001
Развитие MACE в течение 12 месяцев	При госпитализации	Возраст (л)	55,0 [49,0; 64,0]	72,0 [57,0; 79,0]	<0,001
		Класс ОСН	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0,001
		Фибрилляция желудочков, абс. (%)	1 (1)	5 (16)	0,003
		ЧСС (уд/мин)	76 [69; 81]	90 [72; 100]	0,006
		Без эффективной реперфузии, абс. (%)	31 (32)	23 (74)	<0,001
		Время «симптом-реперфузия» (мин)	485 [207; 1440]	1440 [1085; 1440]	<0,001
		SS_ИР	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
		JS_ИР	0,6 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
		СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	80,4 [62,8; 97,4]	57,7 [42,9; 75,9]	0,001
		ФВ ЛЖ (%)	51 [46; 57]	43 [35; 52]	0,003

Продолжение таблицы 6

Исход	Этап прогноза	Показатель	Значение в группе пациентов не развивших исход	Значение в группе пациентов развивших исход	p-value
Развитие MACE в течение 12 месяцев	При выписке	Конечно-систолический объем ЛЖ (мл)	50 [38; 60]	62 [47; 93]	0,01
		ИНЛС ЛЖ	1,188 [1,063; 1,250]	1,406 [1,188; 1,750]	0,006
		Поперечный размер левого предсердия (см)	4,1 [3,7; 4,4]	4,5 [4,2; 4,7]	0,007
Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев	При госпитализации	Мужчин / Женщин, абс. (%)	37 (90) / 4 (10)	45 (66) / 23 (34)	0,006
		Возраст (л)	50,0 [42,0; 55,0]	62,0 [53,0; 72,0]	<0,001
		Класс ОСН	1[1; 1]	1 [1; 2]	0,003
		Q образующий ИМ, абс. (%)	33 (81)	66 (97)	0,006
		Без эффективной реперфузии, абс. (%)	2 (5)	36 (53)	<0,001
		Время «симптом-реперфузия» (мин)	235 [150; 575]	1440 [301; 1440]	<0,001
		SS_ИР	1,0 [0,5; 1,0]	0,0 [0,0; 0,6]	<0,001
		JS_ИР	1,0 [0,5; 1,0]	0,0 [0,0; 0,7]	<0,001
		Глюкоза (ммоль/л)	7,1 [6,2; 7,7]	8,2 [6,5; 9,8]	0,002
		Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	12 [7; 20]	21 [13; 34]	0,006
		СКФ (мл/мин/1,73 $м^2$)	94,3 [77,6; 103,4]	68,7 [56,7; 90,3]	<0,001

Продолжение таблицы 6

Исход	Этап прогноза	Показатель	Значение в группе пациентов не развивших исход	Значение в группе пациентов развивших исход	p-value
Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев	При выписке	ФВ ЛЖ (%)	56 [49; 59]	49 [42; 53]	<0,001
		ИНЛС ЛЖ	1,125 [1,000; 1,188]	1,250 [1,125; 1,438]	<0,001
		MaxTnI (нг/мл)	16,936 [4,295; 32,000]	33,658 [23,180; 50,000]	<0,001
		пик_АСАТ (ед/л)	127 [84; 237]	211 [120; 339]	0,01
		СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	79,1 [65,2; 91,2]	63,0 [53,7; 77,5]	<0,001
Достижение МАСЕ / ХСН в течение 12 месяцев	При госпитализации	Мужчин / Женщин, абс. (%)	37 (90) / 4 (10)	53 (62) / 33 (38)	<0,001
		Возраст (л)	50,0 [42,0; 55,0]	64,0 [55,0; 75,0]	<0,001
		Класс ОСН	1 [1; 1]	1 [1; 2]	<0,001
		Q образующий ИМ, абс. (%)	33 (81)	84 (98)	0,002
		Без эффективной реперфузии, абс. (%)	2 (5)	52 (61)	<0,001
		Время «симптом-реперфузия» (мин)	245 [150; 575]	1440 [380; 1440]	<0,001

Продолжение таблицы 6

Исход	Этап прогноза	Показатель	Значение в группе пациентов не развивших исход	Значение в группе пациентов развивших исход	p-value
Достижение MACE / ХСН в течение 12 месяцев	При госпитализации	SS_ИР	1,0 [0,5; 1,0]	0,0 [0,0; 0,4]	<0,001
		JS_ИР	1,0 [0,5; 1,0]	0,0 [0,0; 0,5]	<0,001
		Глюкоза (ммоль/л)	7,1 [6,2; 7,7]	8,6 [6,7; 10,6]	<0,001
		Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	12 [7; 20]	20 [13; 33]	0,01
	При выписке	Креатинин (мкмоль/л)	81,0 [74,5; 95,4]	95,9 [78,7; 119,0]	0,009
		СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	94,3 [77,6; 103,4]	66,5 [51,1; 87,8]	<0,001
		ФВ ЛЖ (%)	56 [49; 59]	48 [41; 53]	<0,001
		ИНЛС ЛЖ	1,125 [1,000; 1,188]	1,250 [1,125; 1,500]	<0,001
		Поперечный размер левого предсердия (см)	4,0 [3,7; 4,3]	4,2 [4,0; 4,6]	0,01
		MaxTnI (нг/мл)	22,986 [10.330; 32,000]	32,000 [19,062; 50,000]	<0,001
		пик_АСАТ (ед/л)	182 [108; 259]	188 [102; 322]	0,007
		СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	78,5 [65,1; 89,0]	63,1 [51,7; 80,9]	<0,001

На основе вышеприведенной таблицы из показателей каждой подгруппы составлено по одному уравнению логистической регрессии, прогнозирующему риск развития данного неблагоприятного исхода ИМпST. Для построения уравнений использовали следующую формулу [38, 132, 147]:

$$\text{logit}(p) = \alpha + \beta_1 \times \chi_1 + \beta_2 \times \chi_2 + \beta_3 \times \chi_3 + \beta_4 \times \chi_4, \quad (3)$$

где logit (p) – переменная отклика;

α – константа;

χ_1, χ_2, χ_3, χ_4 – переменные предикторов развития неблагоприятных исходов;

β_1, β_2, β_3, β_4 – коэффициенты соответствующих предикторных переменных.

Логистические уравнения составлялись методами прямого пошагового отбора и обратного пошагового удаления, с p-value для каждой переменной менее 0,05. Показатели подбирались, исходя из их клинической и патогенетической ценности, и таким образом, чтобы в каждое уравнение вошло минимум две переменных, а в общей группе уравнений было представлено как можно больше различных предикторов неблагоприятных исходов. При включении в уравнение качественных бинарных показателей (фибрилляция желудочков, Q-образующий ИМ, достижение эффективной реперфузии), подставляли «1», в случае если пациент имел данный предиктор, и «0», если предиктора не было. Обязательным требованием к составлявшимся уравнениям было значение p-value для всего уравнения не более 0,0001. Было составлено 10 уравнений логистической регрессии (4 - 13), оценивавших риск развития 10 неблагоприятных исходов ИМпST, как на этапе поступления в стационар, так и при выписке.

Уравнения, прогнозирующие развитие неблагоприятных исходов ИМпST при поступлении:

- Прогноз смерти в течение 30 дней:

$$\text{logit}(p) = -12{,}4786 + 0{,}1237 \times \text{возраст (л)} + 0{,}7769 \times \text{класс ОСН} + \\ + 4{,}4758 \times \text{фибрилляция желудочков}, \quad (4)$$

- Прогноз смерти в течение 12 месяцев:

$$\text{logit (p)} = -1{,}0454 - 3{,}5569 \times \text{JS_ИР} + \\ + 0{,}2104 \times \text{уровень глюкозы при поступлении (ммоль/л)} - \\ - 0{,}0348 \times \text{СКФ при поступлении (мл/мин/1,73 м}^2\text{)}, \quad (5)$$

- Прогноз развития MACE в течение 30 дней:

$$\text{logit (p)} = -6{,}8573 + 0{,}06898 \times \text{возраст (л)} + 0{,}6519 \times \text{класс ОСН} - \\ - 2{,}7859 \times \text{достижение эффективной реперфузии}, \quad (6)$$

- Прогноз развития MACE в течение 12 месяцев:

$$\text{logit (p)} = -1{,}9284 - 3{,}2235 \times \text{JS_ИР} + 0{,}8420 \times \text{класс ОСН} + \\ + 3{,}1911 \times \text{фибрилляция желудочков}, \quad (7)$$

- Прогноз развития ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев:

$$\text{logit (p)} = -8{,}0574 + 0{,}1750 \times \text{возраст (л)} + 2{,}0877 \times \text{Q образующий ИМ} - \\ - 3{,}6869 \times \text{достижение эффективной реперфузии}, \quad (8)$$

- Прогноз достижения комбинированной контрольной точки MACE / ХСН в течение 12 месяцев:

$$\text{logit (p)} = 1{,}8992 - 1{,}6605 \times \text{JS_ИР} + 0{,}9607 \times \text{класс ОСН} - \\ - 2{,}2243 \times \text{достижение эффективной реперфузии}, \quad (9)$$

Уравнения, прогнозирующие развитие неблагоприятных исходов ИМпST при выписке:

- Прогноз смерти в течение 12 месяцев:

$$\text{logit (p)} = -9{,}6844 + 0{,}1803 \times \text{возраст (л)} - 0{,}1360 \times \text{ФВ ЛЖ (\%)}, \quad (10)$$

- Прогноз развития MACE в течение 12 месяцев:

$$\text{logit (p)} = 2{,}6593 - 2{,}4203 \times \text{JS_ИР} - 0{,}07786 \times \text{ФВ ЛЖ (\%)}, \quad (11)$$

- Прогноз развития ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев:

$$\text{logit (p)} = 7{,}4222 - 0{,}04105 \times \text{СКФ при выписке (мл/мин/1,73м}^2\text{)} - \\ - 0{,}09389 \times \text{ФВ ЛЖ (\%)} + 0{,}04026 \times \text{MaxTnI (нг/мл)}, \quad (12)$$

- Прогноз достижения комбинированной контрольной точки MACE / ХСН в течение 12 месяцев:

$$\text{logit}(p) = -8{,}8447 + 0{,}1407 \times \text{возраст (л)} - 1{,}9726 \times \text{JS_ИР} +$$
$$+ 0{,}06475 \times \text{MaxTnI (нг/мл)} +$$
$$+ 0{,}001445 \times \text{время «симптом-реперфузия» (минуты)}, \qquad (13)$$

Проведенный ROC-анализ подтвердил высокую прогностическую ценность полученных уравнений (4 - 13), в отношении развития соответствующих неблагоприятных исходов. Площадь под ROC-кривой (AUC – англ. area under curve) для всех уравнений оказалась более 0,800, что говорит о хорошем качестве полученной модели (рисунки 7, 8).

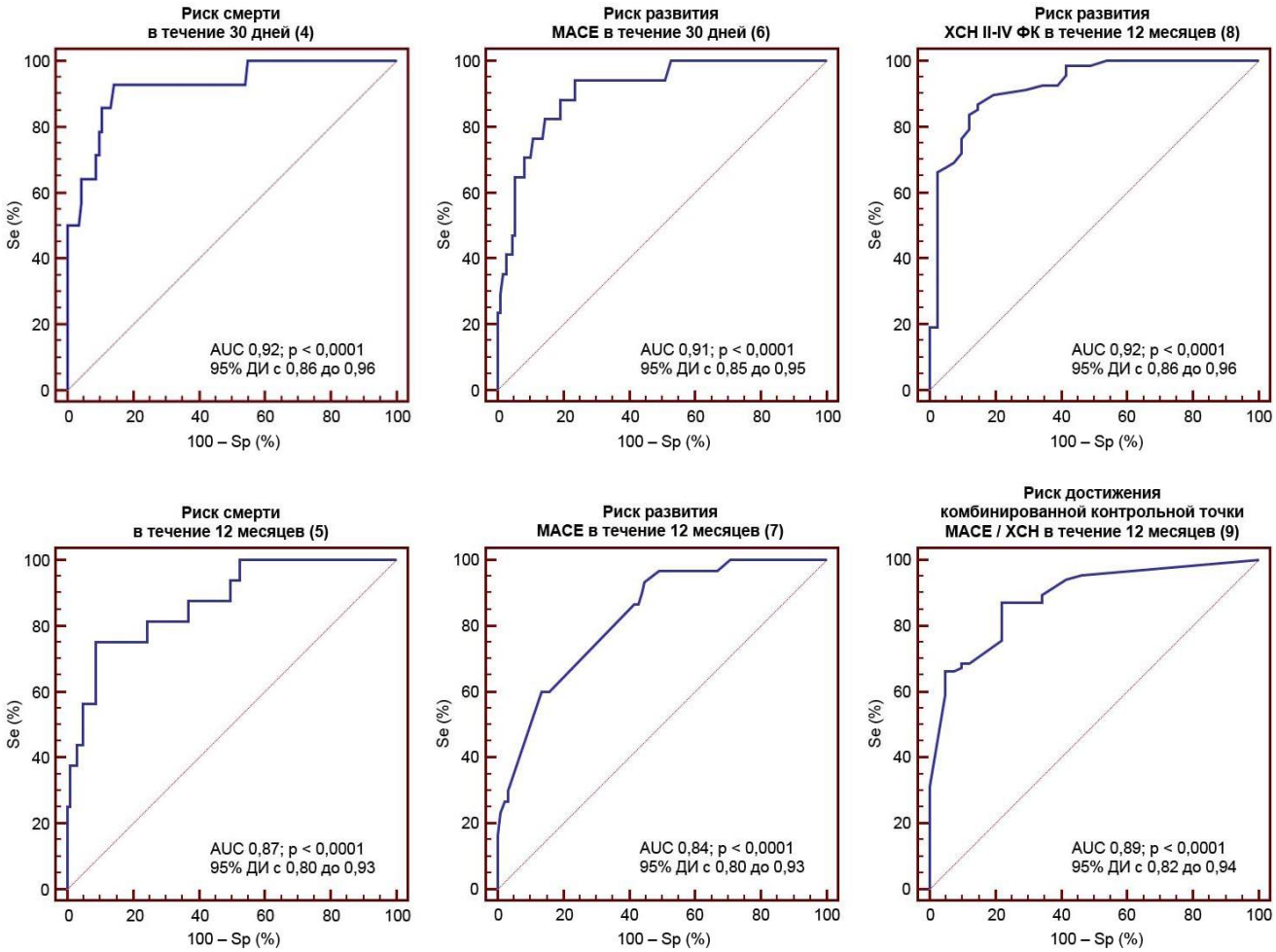

Рисунок 7 – ROC-анализ полученных уравнений логистической регрессии (4 - 9). Прогнозирование развития неблагоприятных исходов ИМпST на этапе поступления в стационар

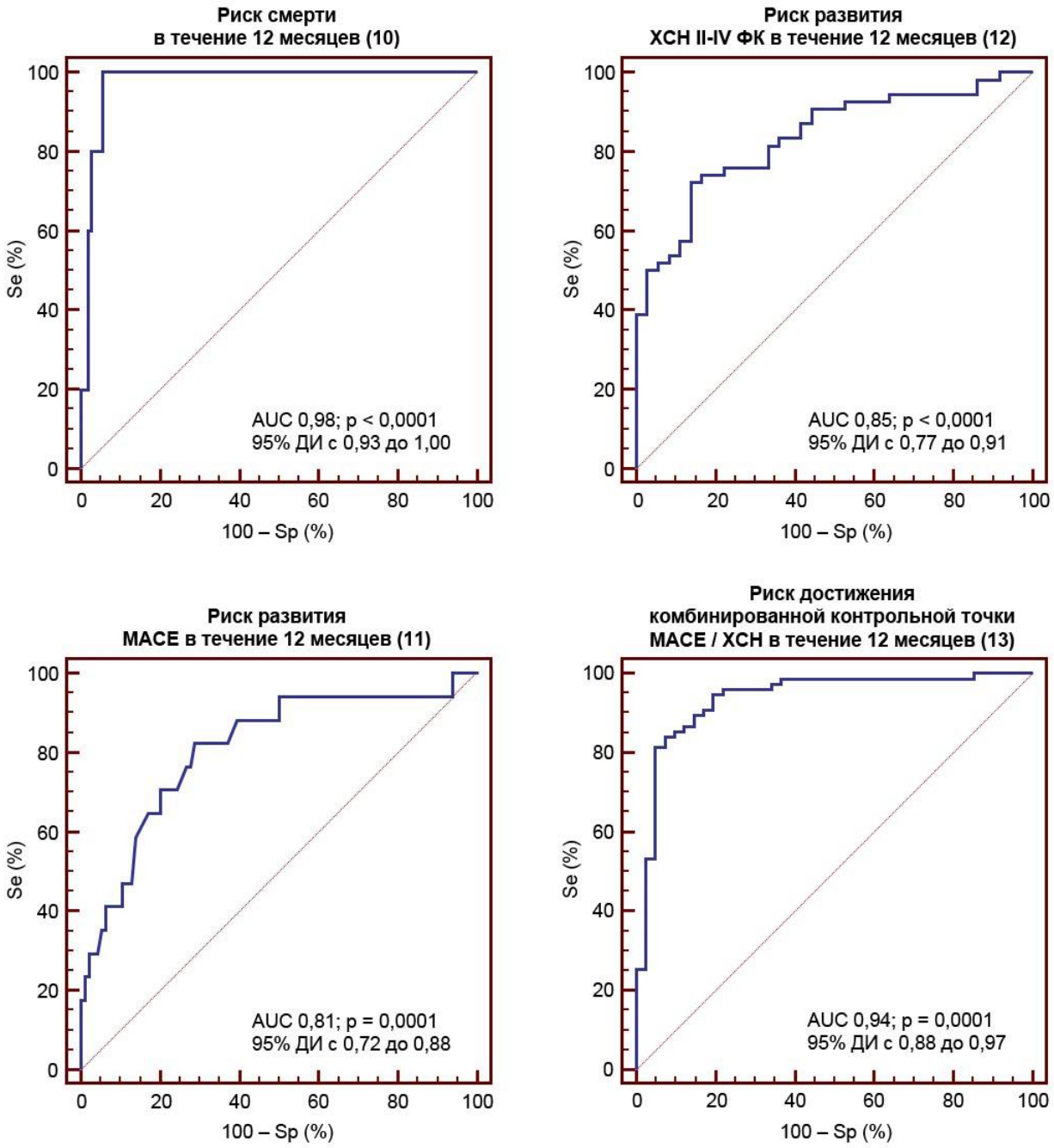

Рисунок 8 – ROC-анализ полученных уравнений логистической регрессии (10 - 13). Прогнозирование развития неблагоприятных исходов ИМпST на этапе выписки

Пороги отсечения для результатов расчёта регрессионных уравнений (4 - 13) представлены в таблице 7. Пороговые значения подбирались таким образом, чтобы соотношения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) были сбалансированы между собой.

Таблица 7 – Пороговые значения для результатов расчета уравнений логистической регрессии (4 - 13), со сбалансированным соотношением чувствительности и специфичности

	Исход, прогнозируемый уравнением	Пороговое значение	Se (%)	Sp (%)
При поступлении	Смерть в течение 30 дней (4)	–1,9837	92,86	85,84
	Смерть в течение 12 месяцев (5)	–1,1066	75,00	91,26
	Развитие MACE в течение 30 дней (6)	–2,3450	94,12	76,36
	Развитие MACE в течение 12 месяцев (7)	–2,0534	93,33	55,21
	Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев (8)	–0,0316	86,76	85,37
	Достижение MACE / ХСН в течение 12 месяцев (9)	–0,1946	87,21	78,05
При выписке	Смерть в течение 12 месяцев (10)	–2,3798	100,00	94,39
	Развитие MACE в течение 12 месяцев (11)	–1,6230	82,35	71,28
	Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев (12)	0,9187	72,22	86,11
	Достижение MACE / ХСН в течение 12 месяцев (13)	0,6472	84,00	92,68

Результаты оценки влияния исследуемых показателей на достижение различных неблагоприятных исходов ИМпST по итогам проведенного многофакторного анализа методом логистической регрессии (4 - 13) представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Влияние исследуемых показателей на достижение различных неблагоприятных исходов ИМпST. Многофакторный анализ методом логистической регрессии (4 - 13)

Номер уравнения	Показатель	Отношение шансов	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	p-value
(4)	Возраст (на каждый год)	1,13	1,05	1,22	0,001
	ОСН (на каждый класс)	2,18	1,06	4,46	0,03
	Фибрилляция желудочков (да/нет)	87,86	3,87	199,55	0,005
(5)	JS_ИР (на каждые 0,1)	0,71	0,52	0,97	0,03
	Уровень глюкозы при поступлении (на каждые 1,0 ммоль/л)	1,23	1,02	1,49	0,03
	СКФ при поступлении (на каждый 1,0 мл/мин/1,73 $м^2$)	0,97	0,94	0,99	0,02
(6)	Возраст (на каждый год)	1,07	1,01	1,14	0,02
	ОСН (на каждый класс)	1,92	1,02	3,61	0,04
	Достижение эффективной реперфузии (да/нет)	0,06	0,01	0,54	0,01
(7)	JS_ИР (на каждые 0,1)	0,73	0,61	0,87	<0,001
	ОСН (на каждый класс)	2,32	1,35	4,00	0,002
	Фибрилляция желудочков (да/нет)	24,32	1,05	59,36	0,04
(8)	Возраст (на каждый год)	1,19	1,09	1,30	<0,001
	Q образующий ИМ (да/нет)	2,09	1,23	52,71	0,03
	Достижение эффективной реперфузии (да/нет)	0,03	0,01	0,16	<0,001

Продолжение таблицы 8

Номер уравнения	Показатель	Отношение шансов	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	p-value
(9)	JS_ИР (на каждые 0,1)	0,85	0,74	0,97	0,02
	ОСН (на каждый класс)	2,61	1,15	5,91	0,02
	Достижение эффективной реперфузии (да/нет)	0,11	0,02	0,61	0,01
(10)	Возраст (на каждый год)	1,20	1,03	1,39	0,02
	ФВ ЛЖ (на каждый %)	0,87	0,79	0,97	0,01
(11)	JS_ИР (на каждые 0,1)	0,79	0,65	0,95	0,01
	ФВ ЛЖ (на каждый %)	0,92	0,87	0,98	0,02
(12)	СКФ при выписке (мл/мин/1,73м^2)	0,96	0,94	0,98	<0,001
	ФВ ЛЖ (на каждый %)	0,91	0,84	0,98	0,02
	MaxTnI (на каждый 1,0 нг/мл)	1,04	1,01	1,08	0,02
(13)	Возраст (на каждый год)	1,15	1,07	1,24	<0,001
	JS_ИР (на каждые 0,1)	0,82	0,70	0,96	0,01
	MaxTnI (на каждый 1,0 нг/мл)	1,07	1,02	1,11	0,002
	Время «симптом-реперфузия» (на каждые 15 минут)	1,02	1,01	1,04	0,03

Вероятность развития неблагоприятных исходов ИМпST в зависимости от результатов расчета соответствующих регрессионных уравнений (4 - 13) представлена в таблице 9 и рассчитывается по формуле:

$$p = 1 / (1 + e \wedge (– \text{Результат расчета регрессионного уравнения})), \quad (14)$$

где p – вероятность развития неблагоприятного исхода;

e – число Эйлера (e ≈ 2,718).

Таблица 9 – Вероятность развития неблагоприятных исходов ИМпST в зависимости от результатов расчета регрессионных уравнений (4 - 13)

Вероятность развития неблагоприятного исхода ИМпST	Результат расчета регрессионного уравнения
Низкая (<30%)	< –0,85
Средняя (30-70%)	–0,85 - 0,85
Высокая (>70%)	> 0,85

Полученные логистические уравнения (4 - 13) объединены под общим названием «Прогностическая модель поэтапной оценки риска развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза», сокращенно – «ПРО ST ОР».

Для быстрого расчета результатов полученных уравнений (4 - 13) и оценки риска развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза была создана и зарегистрирована «Программа оценки риска развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017611564, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ – 06 февраля 2017 года, авторы Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Фомин И.В., Починка И.Г.) [57, 63].

ГЛАВА 5 ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ

С целью уточнения прогностической ценности полученной модели была проведена ее валидация: внешняя валидация с зависимым формальным источником (проверка полученной модели на исходной выборке), внешняя валидация с независимыми формальными источниками (проверка полученной модели на доступной независимой выборке), перекрестная валидация (сравнение прогностической ценности полученной модели с уже существующими шкалами) [143].

5.1 Внешняя валидация с зависимым формальным источником

На основании существующей выборки из 127 пациентов была проведена внешняя зависимая валидация [143]. Оценка прогностической значимости модели проводилась в два этапа.

На первом этапе пациентов разделили на прогностические группы. Для каждого неблагоприятного исхода были выделены две группы: позитивного прогноза (исход не должен развиться) и негативного прогноза (исход должен развиться). Пациента включали в группу позитивного прогноза, если результат расчета логистического уравнения (4 - 13) был меньше, чем пороговое значение для данного уравнения. В противном случае пациента включали в группу негативного прогноза (таблица 10).

На втором этапе выявляли статистически значимые различия между прогностическими группами по частоте развития неблагоприятных исходов, а также по клиническим, инструментальным, лабораторным и функциональным показателям через 12 месяцев после ИМпST.

Таблица 10 – Количество пациентов в разных прогностических группах

	Исход, прогнозируемый уравнением	Пороговое значение для логистического уравнения	Количество пациентов, n (%)	
			Группа позитивного прогноза	Группа негативного прогноза
Прогноз при поступлении (выборка n=127)	Смерть в течение 30 дней (4)	–1,9837	100 (79)	27 (21)
	Смерть в течение 12 месяцев (5)	–1,1066	84 (66)	43 (34)
	Развитие MACE в течение 30 дней (6)	–2,3450	104 (82)	23 (18)
	Развитие MACE в течение 12 месяцев (7)	–2,0534	55 (43)	72 (57)
	Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев среди выживших пациентов (8)	–0,0316	40 (39)	69 (61)
	Достижение MACE / ХСН в течение 12 месяцев (9)	–0,1946	43 (44)	84 (66)
Прогноз при выписке (без учета пациентов, умерших на госпитальном этапе, выборка n=114)	Смерть в течение 12 месяцев (10)	–2,3798	103 (90)	11 (10)
	Развитие MACE в течение 12 месяцев (11)	–1,6230	72 (63)	42 (37)
	Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев среди выживших пациентов (12)	0,9187	50 (46)	59 (54)
	Достижение MACE / ХСН в течение 12 месяцев (13)	0,6472	51 (42)	63 (58)

Результаты логарифмического рангового анализа частоты смерти и развития MACE в прогностических группах представлены на рисунке 9. Во всех случаях частота развития неблагоприятных исходов была выше в группах неблагоприятного прогноза, кривые Каплана-Мейера различались достоверно: p<0,0001. Графики начинали расходиться с момента включения в исследование, а в конце наблюдения различия были максимальными.

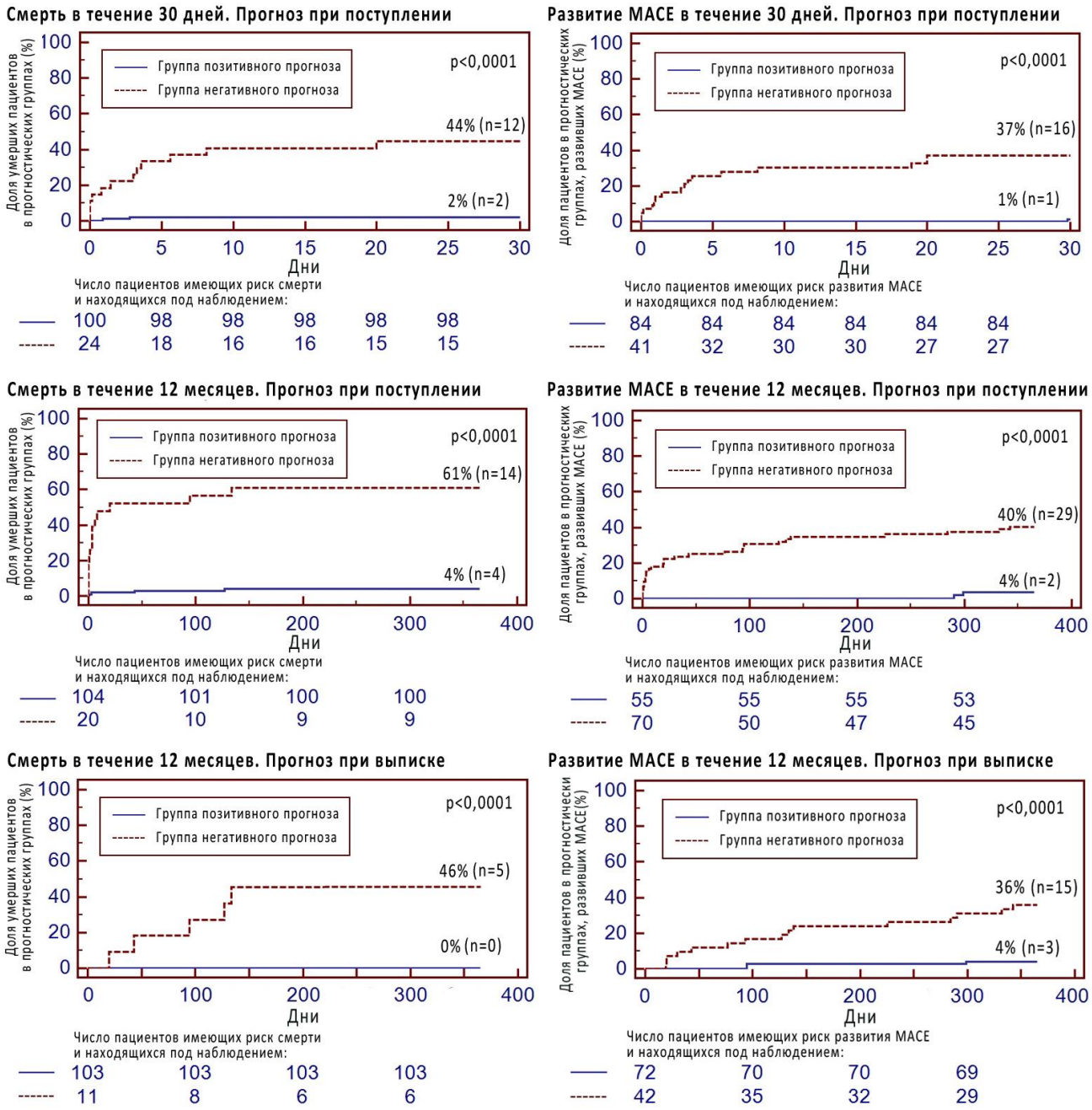

Рисунок 9 – Смерть и развитие MACE в различных прогностических группах

При анализе групп прогноза развития ХСН II-IV ФК через 12 месяцев после ИМпST среди выживших пациентов частота развития данного исхода была достоверно выше в группах негативного прогноза: p<0,0001 (рисунок 10).

Анализ групп прогноза развития ХСН по основным показателям через 12 месяцев после ИМпST также выявил статистически значимые различия. В случае групп, построенных на основании уравнения дающего прогноз на этапе поступления, достоверные различия между группами были получены для количества баллов по ШОКС, результата 6МТХ, ФВ ЛЖ, уровня NT-proBNP, количества пациентов, имеющих периферические отеки и сформировавших аневризму ЛЖ (таблица 11).

Для групп, прогнозирующих развитие ХСН на этапе выписки, различия были получены для количества баллов по ШОКС, результата 6МТХ, ФВ ЛЖ, ИНЛС ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ, уровня NT-proBNP, количества пациентов, имеющих периферические отеки и сформировавших аневризму ЛЖ (таблица 12).

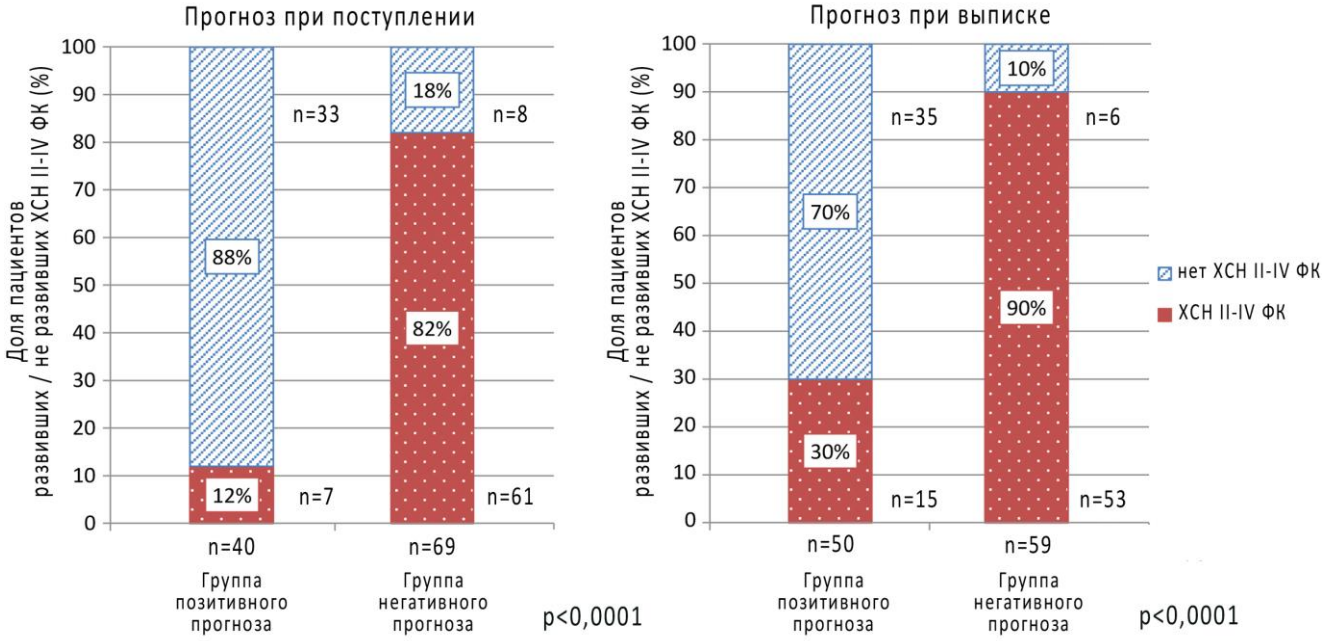

Рисунок 10 – Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев среди выживших пациентов в различных прогностических группах

Таблица 11 – Различия прогностических групп развития ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев, по основным клиническим показателям на момент окончания исследования. Прогноз при поступлении

Показатели через 12 месяцев после ИМпST		Группа позитивного прогноза (n=40)	Группа негативного прогноза (n=69)	p-value
Клинические и функциональные показатели	6МТХ (м)	435 [370; 522]	332 [305; 392]	0,002
	ШОКС (баллы)	2 [1; 3]	3 [2; 4]	0,04
	Периферические отеки, абс. (%)	2 (5)	19 (28)	0,005
ЭхоКГ	ФВ ЛЖ (%)	55 [48; 57]	49 [44; 54]	0,04
	Ударный объем ЛЖ (мл)	60 [54; 70]	60 [49; 72]	0,89
	Кончено-диастолический объем ЛЖ (мл)	112 [97; 143]	126 [111; 139]	0,44
	Конечно-систолический объем ЛЖ (мл)	52 [40; 64]	59 [50; 73]	0,47
	Толщина межжелудочковой перегородки (см)	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,47
	Толщина задней стенки ЛЖ (см)	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,77
	Поперечный размер левого предсердия (см)	3,8 [3,7; 4,0]	4,0 [3,7; 4,5]	0,10
	Продольный размер левого предсердия (см)	4,3 [4,1; 4,5]	4,5 [4,2; 4,7]	0,11
	Диастолическая дисфункция, абс. (%)	24 (60)	54 (78)	0,31
	ИНЛС ЛЖ	1,125 [1,000; 1,313]	1,118 [1,125; 1,438]	0,20
	Аневризма ЛЖ, абс. (%)	3 (8)	19 (28)	0,01
Лабораторные показатели	NT-proBNP (пг/мл)	0 [0; 62]	575 [87; 1027]	0,04

Таблица 12 – Различия прогностических групп развития ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев, по основным клиническим показателям на момент окончания исследования. Прогноз при выписке

Показатели через 12 месяцев после ИМпST		Группа позитивного прогноза (n=50)	Группа негативного прогноза (n=59)	p-value
Клинические и функциональные показатели	6МТХ (м)	435 [348; 479]	348 [326; 392]	0,04
	ШОКС (баллы)	2 [1; 3]	4 [2; 4]	0,005
	Периферические отеки, абс. (%)	3 (6)	18 (31)	0,001
ЭхоКГ	ФВ ЛЖ (%)	56 [53; 58]	49 [40; 52]	<0,001
	Ударный объем ЛЖ (мл)	60 [54; 79]	60 [49; 68]	0,28
	Кончено-диастолический объем ЛЖ (мл)	114 [97; 137]	129 [108; 144]	0,27
	Конечно-систолический объем ЛЖ (мл)	51 [40; 60]	66 [49; 68]	0,03
	Толщина межжелудочковой перегородки (см)	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,67
	Толщина задней стенки ЛЖ (см)	1,2 [1,0; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,61
	Поперечный размер левого предсердия (см)	3,8 [3,7; 4,0]	4,9 [3,8; 4,3]	0,20
	Продольный размер левого предсердия (см)	4,3 [4,1; 4,5]	4,5 [4,2; 4,7]	0,08
	Диастолическая дисфункция, абс. (%)	28 (56)	50 (85)	0,09
	ИНЛС ЛЖ	1,063 [1,000; 1,125]	1,344 [1,125; 1,500]	<0,001
	Аневризма ЛЖ, абс. (%)	1 (2)	21 (36)	<0,001
Лабораторные показатели	NT-proBNP (пг/мл)	0 [0; 0]	587 [112; 1248]	0,002

Итоговый анализ прогностических групп развития комбинированной конечной точки MACE / ХСН также показал достоверно более высокую частоту развития данного исхода в группах негативного прогноза (рисунок 11).

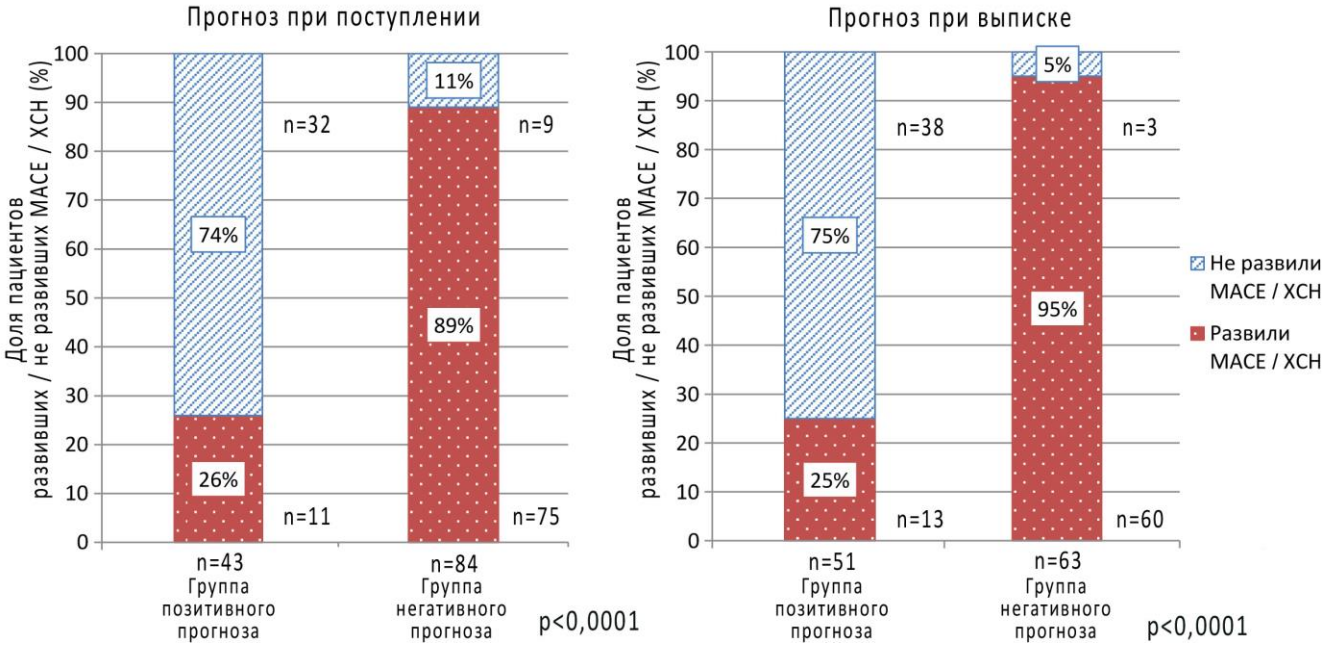

Рисунок 11 – Развитие ХСН / MACE в течение 12 месяцев в различных прогностических группах

С целью оценки валидности полученной модели в отношении прогноза качества жизни пациентов на момент окончания исследования, было проведено комплексное сравнение всех прогностических групп по величине EQ-5D индекса и количеству баллов по EQ VAS (таблица 13). Во всех случаях абсолютные значения данных показателей были выше в группах позитивного прогноза. Различия между группами, за редким исключением, также оказались достоверны. Прогностические группы развития MACE в течение 12 месяцев (прогноз при поступлении) достоверно различались только по величине EQ-5D индекса, различие же по количеству баллов EQ VAS было рядом с пороговым значением (p=0,06). Для групп прогноза отдаленного развития ХСН на этапе выписки все различия носили характер тенденции.

Таблица 13 – Различия в качестве жизни выживших пациентов через 12 месяцев после ИМпST в разных прогностических группах

	Исход, прогнозируемый уравнением	EQ-5D индекс			EQ VAS (баллы)		
		Группа позитивного прогноза	Группа негативного прогноза	p-value	Группа позитивного прогноза	Группа негативного прогноза	p-value
Прогноз при поступлении	Развитие MACE в течение 12 месяцев	0,818 [0,703; 0,838]	0,732 [0,654; 0,824]	0,06	70 [60; 80]	60 [50; 75]	0,02
	Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев среди выживших пациентов	0,824 [0,771; 1,000]	0,722 [0,655; 0,771]	<0,001	80 [60; 80]	60 [50; 80]	0,004
	Достижение MACE / ХСН в течение 12 месяцев	0,818 [0,703; 1,000]	0,723 [0,654; 0,821]	0,03	80 [60; 80]	60 [50; 75]	0,005
Прогноз при выписке	Развитие MACE в течение 12 месяцев	0,818 [0,664; 1,000]	0,720 [0,592; 0,771]	0,02	70 [60; 80]	60 [50; 70]	0,003
	Развитие ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев среди выживших пациентов	0,818 [0,703; 0,838]	0,723 [0,640; 0,824]	0,09	70 [60; 80]	70 [50; 80]	0,22
	Достижение MACE / ХСН в течение 12 месяцев	0,818 [0,703; 1,000]	0,720 [0,640; 0,722]	0,01	80 [60; 80]	60 [50; 70]	0,006

Отдельный интерес представляет анализ качества жизни по отдельным характеристикам в прогностических группах развития MACE / ХСН, то есть у пациентов, которые предположительно не разовьют неблагоприятных исходов вообще, по сравнению с пациентами, у которых какие-либо неблагоприятные события, вероятно, будут зарегистрированы.

Стоит отметить, что принципиальным данный момент становится при выписке больного из стационара и в первые месяцы амбулаторного лечения, когда решаются вопросы ухода, самообслуживания и дальнейшей трудоспособности. Анализ различий прогностических групп развития MACE / ХСН в течение 12 месяцев после ИМпST (прогноз при выписке) по характеристикам качества жизни на момент окончания исследования представлен на рисунке 12.

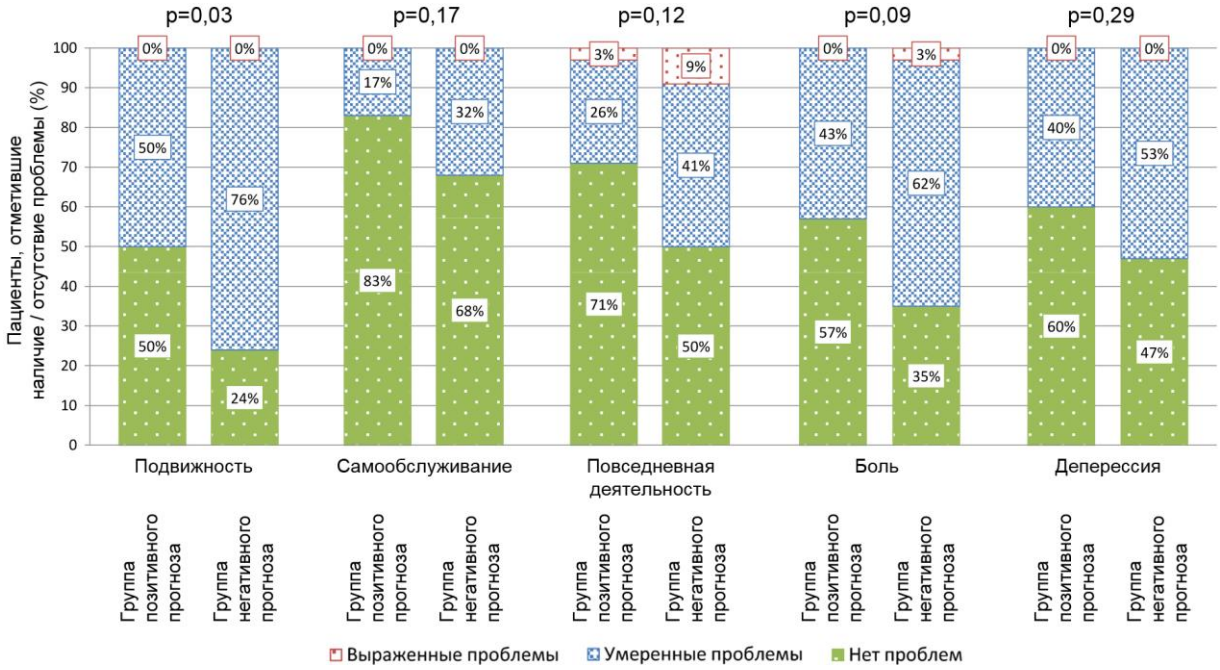

Рисунок 12 – Различия прогностических групп развития MACE / ХСН в течение 12 месяцев (прогноз при выписке) по характеристикам качества жизни на момент окончания исследования

Проведенный анализ показал, что качество жизни в группе позитивного прогноза было выше для всех исследованных характеристик. Статистически

значимо прогностические группы различались по характеристике «подвижность» (p=0,03). Различия по характеристике «боль» показали уровень достоверности p=0,09. Различия по характеристикам «самообслуживание», «повседневная деятельность» и «депрессия» носили характер тенденции.

Таким образом, полученная модель не только дает достоверный прогноз развития собственно неблагоприятных исходов ИМпST, но и позволяет судить о потенциальном качестве жизни пациентов без предшествующего коронарного анамнеза через 12 месяцев после перенесенного инфаркта.

5.2 Внешняя валидация с независимыми формальными источниками

Из существующих современных независимых источников данных, формально соответствующих дизайну проведенного исследования, на момент построения модели был доступен для проведения внешней валидации Российский регистр острых коронарных синдромов «РЕКОРД-3» (ПРИЛОЖЕНИЕ А, рисунок А.1) [79].

Структура данного регистра позволила оценить валидность логистического уравнения (10), прогнозирующего 12-месячную смертность на этапе выписки. Для анализа из 2371 включенного в регистр пациента, было выбрано 355 больных, соответствовавших критериям включения в проведенное исследование.

Из этих пациентов выделены группы выживших (n=343) и умерших (n=12) в течение 12 месяцев после ИМпST. Выполненный анализ показал, что данные группы высоко достоверно различались между собой по величине logit (p), полученной в результате расчета логистического уравнения (10), прогнозирующего смерть в течение 12 месяцев на этапе выписки: –5,48 [–7,02; –3,72] в группе выживших пациентов, –2,26 [–3,10; 0,17] в группе умерших, p<0,001.

5.3 Перекрестная валидация

Из известных моделей прогноза развития MACE после ИМпST дизайну проведенного исследования соответствуют шкала GRACE 2.0 [150] и TIMI risk score for STEMI [188], которые используются при поступлении больного в стационар. Шкала GRACE 2.0 прогнозирует госпитальную летальность, а также смертность и развитие MACE в течение последующих 12 месяцев. TIMI risk score for STEMI используется только для прогноза смерти в течение первых 30 дней.

Сравнение ROC-кривых шкал GRACE 2.0, TIMI risk score for STEMI и уравнения (4) модели «ПРО ST OP», прогнозирующих на этапе поступления в стационар наступление смерти в течение последующих 30 дней, представлено на рисунке 13. Сравнение ROC-кривых шкалы GRACE 2.0 и уравнений (5, 7) модели «ПРО ST OP», прогнозирующих на этапе поступления смерть или развитие MACE в течение последующих 12 месяцев, представлено на рисунке 14.

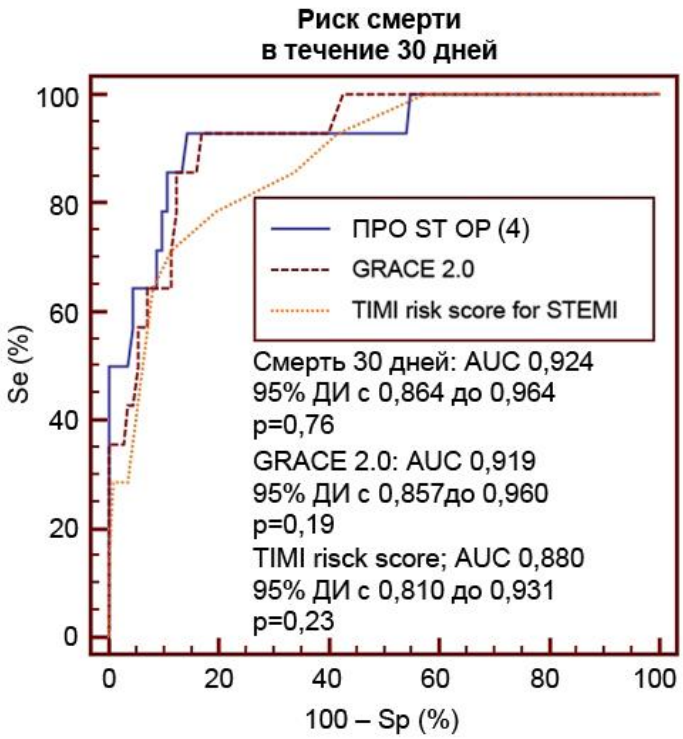

Рисунок 13 – Сравнение ROC-кривых шкал GRACE 2.0, TIMI risk score for STEMI и уравнения (4) модели «ПРО ST OP», прогнозирующих наступление смерти в течение 30 дней после развития ИМпST. Прогноз при поступлении

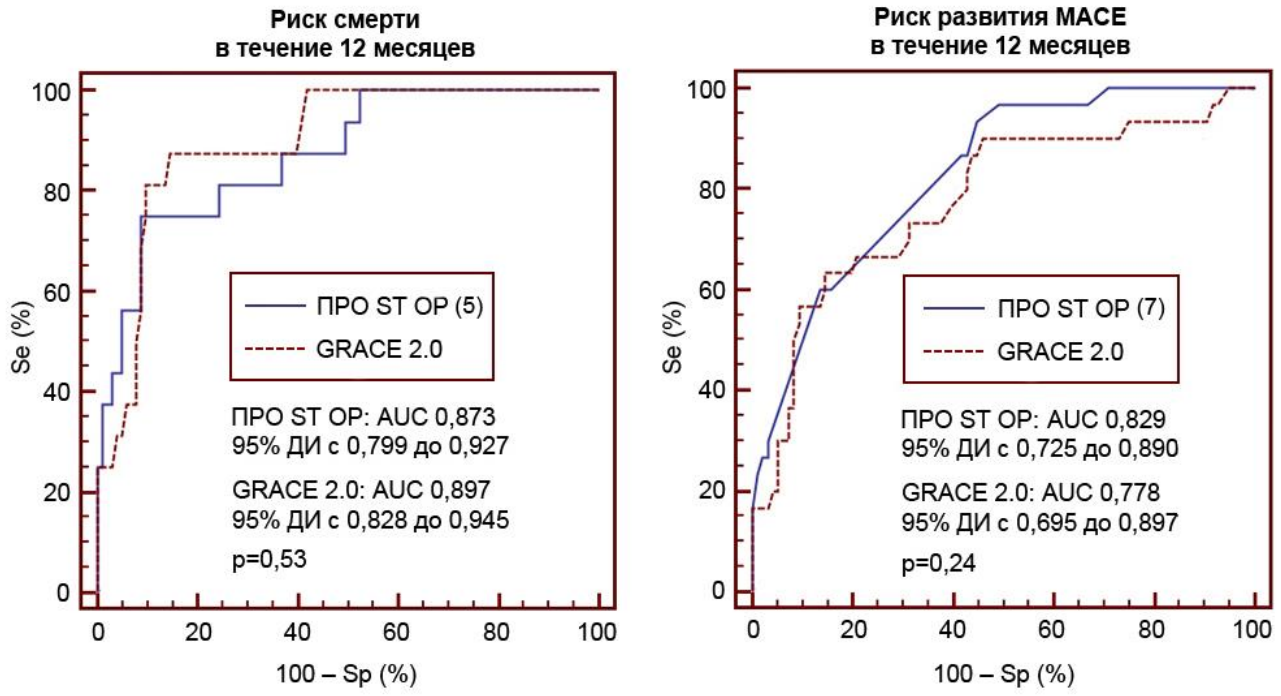

Рисунок 14 – Сравнение ROC-кривых шкалы GRACE 2.0 и уравнений (5, 7) модели «ПРО ST OP», прогнозирующих наступление смерти и развитие MACE в течение 12 месяцев. Прогноз при поступлении

Проведенный анализ демонстрирует, что, несмотря на невысокий уровень зависимости между шкалами GRACE 2.0, TIMI risk score for STEMI и моделью «ПРО ST OP» (многие входные показатели данных моделей различны), прогностическая ценность данных систем сопоставима.

Точность прогноза смерти в течение 30 дней после ИМпST схожа для уравнения (4) модели «ПРО ST OP» и GRACE 2.0, прогностическая ценность TIMI risk score for STEMI несколько ниже, однако также достоверно не отличается от двух других моделей. Уравнения (5, 7) модели «ПРО ST OP» несколько лучше прогнозируют риск развития MACE в течение 12 месяцев, GRACE 2.0 дает более точный прогноз в отношении смерти за 12-месячный период. При этом данные различия между «ПРО ST OP» и GRACE 2.0 также не достоверны.

Из доступных для анализа способов прогнозирования формирования ХСН после ИМпST дизайну проведенного исследования соответствуют: построение

прогноза на основе оценки выраженности ОСН по шкале Killip [46] при поступлении в стационар, методика измерения ОНПМ на основе определения пиковых значений МНМ [8, 33, 126, 182, 183, 185] в течение госпитализации с последующей оценкой риска развития данного неблагоприятного исхода.

Сравнение ROC-кривых шкалы Killip и уравнения (8) модели «ПРО ST ОР», прогнозирующих на этапе поступления пациента с ИМпST в стационар формирование ХСН II-IV ФК в течение последующих 12 месяцев, представлено на рисунке 15.

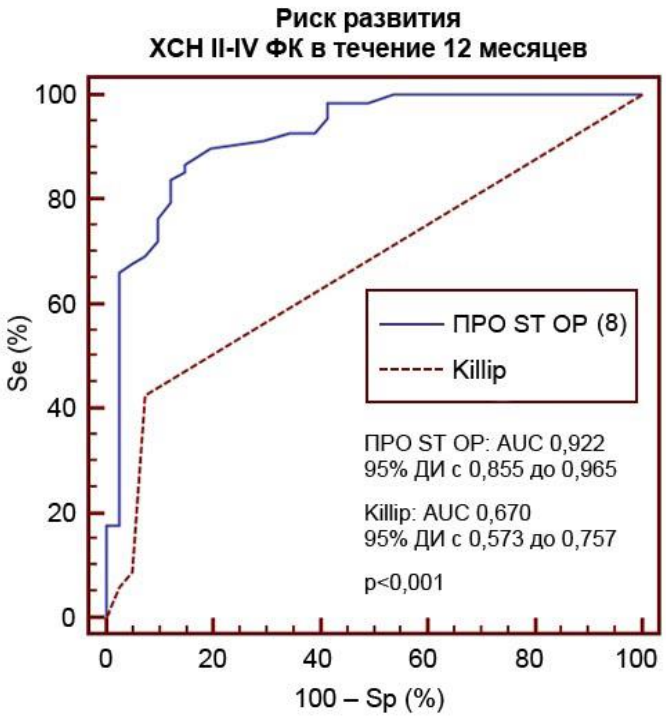

Рисунок 15 – Сравнение ROC-кривых шкалы Killip и уравнения (8) модели «ПРО ST ОР», прогнозирующих формирование ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев после ИМпST. Прогноз при поступлении

Сравнение ROC-кривых различных МНМ и уравнения (12) модели «ПРО ST ОР», прогнозирующих на этапе выписки из стационара формирование ХСН II-IV ФК в течение последующих 12 месяцев, представлено на рисунке 16.

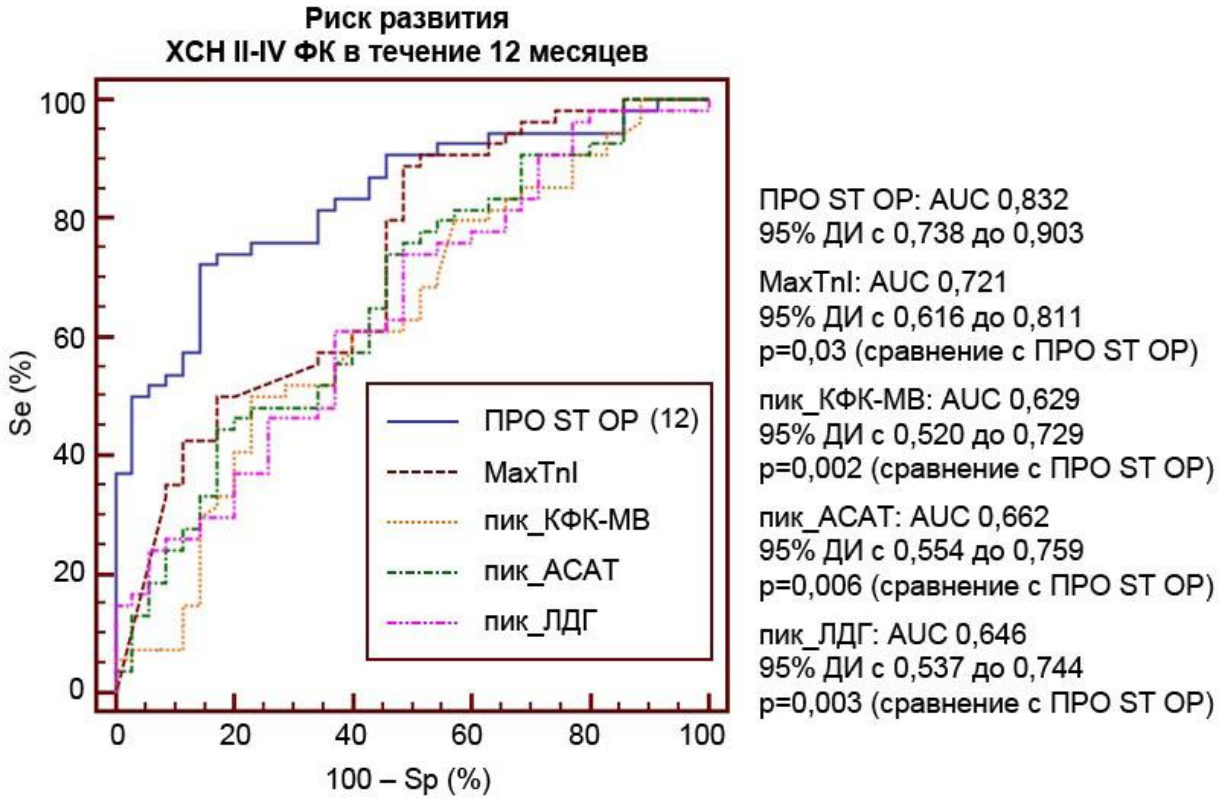

Рисунок 16 – Сравнение ROC-кривых различных МНМ и уравнения (12) модели «ПРО ST ОР», прогнозирующих, формирование ХСН II-IV ФК в течение 12 месяцев после ИМпST. Прогноз при выписке

Анализ ROC-кривых шкалы Killip и уравнения (8) модели «ПРО ST ОР» свидетельствует о том, что на этапе поступления в стационар прогностическая ценность полученной модели в отношении оценки риска формирования клинически значимой ХСН через 12 месяцев после ИМпST достоверно превосходит таковую шкалы Killip (p<0,001). На момент выписки из стационара после ИМпST уравнение (12) модели «ПРО ST ОР» также дает более достоверный прогноз в отношении формирования ХСН II-IV ФК по сравнению с методикой измерения уровней МНМ. При этом только ОНПМ, измеренный с помощью MaxTnI, обладает сравнимой прогностической силой с полученной моделью (p=0,03). Однако изолированное определение MaxTnI все же существенно уступает уравнению (12) модели «ПРО ST ОР», учитывающей несколько разнонаправленных предикторов формирования ХСН.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 Отличительные особенности выборки пациентов с ИМпST и без предшествующего коронарного анамнеза от общей выборки больных с ИМпST

Представленная в работе выборка состоит из пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, у которых ИБС манифестировала ИМпST. Данная группа больных ранее не подвергалась специальному всестороннему анализу [26, 109, 131]. Проведенное исследование позволило уточнить характеристики этой выборки и подтвердить ряд существовавших тезисов и предположений. Сравнение общей группы пациентов с ИМпST и пациентов с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза выявило определенные различия. Найденные различия имеют практический смысл.

Согласно отчету AHA/ACC средний возраст развития первого ИМ для мужчин – 65,0 лет, для женщин – 71.8 лет [131]. Средний возраст мужчин в проведенном исследовании составил 55,6±12,0 лет, средний возраст женщин 69,9±11,9 лет. Таким образом, выборка пациентов с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза характеризуется меньшим возрастом пациентов, особенно мужчин, которых большинство. Учитывая, что в РФ выход на пенсию по старости для мужчин возможен в большинстве случаев с 60 лет, многие рассмотренные в работе пациенты трудоспособны. Для таких больных точный прогноз в отношении неблагоприятных исходов ИМпST и поиск модифицируемых факторов, на него влияющих, с целью потенциального восстановления трудоспособности представляются особенно принципиальными.

По данным AHA/ACC распространенность ИМ среди мужчин составляет 4.0%, а среди женщин 1.8%, что в 2.2 раза ниже [131]. В рассматриваемой выборке было 90 (71%) мужчин и 37 (29%) женщин. Мужчин было больше в 2.4 раза, что согласуется с общемировыми данными для ИМпST в целом.

В проведенном исследовании наиболее распространенными факторами риска оказались: артериальная гипертензия (была выявлена у 79% пациентов), дислипидемия (выявлена у 53%) и курение (44%). Такой прогностически принципиальный фактор риска, как сахарный диабет, был отмечен у 16% включенных в исследование больных. Распространенность данных факторов риска у пациентов с ИМпST в мире следующая: артериальная гипертензия – 69%, дислипидемия – 54% в европейском регионе и 48% в американском регионе, курение – 46%, сахарный диабет – примерно 22–25% [23, 24]. Таким образом, для проанализированной выборки пациентов без предшествующего анамнеза были характерны несколько большая частота встречаемости артериальной гипертензии и меньшая частота сахарного диабета, при этом различия по другим факторам риска были незначительные.

Более половины (52%) включенных в исследование больных, были на момент развития ИМпST трудоспособны и не достигли пенсионного возраста. Большинство из них (92% от всех трудоспособных пациентов) были мужчины. Известно, что смертность от ИМпST среди мужчин трудоспособного возраста особенно высока [18]. Возрастной коэффициент смертности у мужчин трудоспособного возраста в 3,6 раза выше (8,0), чем у женщин (2,2) [26]. В проведенной работе были получены похожие данные: в течение первого года наблюдения скончалось 5% трудоспособных пациентов мужчин, в то время как среди женщин трудоспособного возраста летальных исходов зафиксировано не было.

Известно, что около 4-7% пациентов с ИМ не имеют атеросклеротического поражения КА [154]. Собственный клинический опыт наблюдения подобных пациентов подтверждает этот тезис [74, 78]. В последних европейских рекомендациях пациенты с лабораторно подтвержденным ИМпST и без гемодинамически значимых сужений в ИОА объединены под термином «ИМ без обструкции КА» (MINOCA – англ. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) [92]. В подавляющем большинстве таких случаев речь идет о ИМ 2 типа [68, 130], когда просвет КА перекрывается в результате коронарной

эмболии или стойкого спазма. В проведенном исследовании ИМ 2 типа был диагностирован у 11% пациентов (9 больных из 83, подвергнутых СКГ). Среди них у 1 (11%) был поставлен диагноз вазоспастического ИМ, у 8 (89%) – диагноз эмбологенного ИМ. Приведенные данные свидетельствуют об относительно высокой частоте ИМ 2 типа у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза. Недавно проведенное клиническое исследование SUITA, продемонстрировало, что пятилетняя летальность пациентов после эмболического ИМ почти в четыре раза выше (28%), чем при ИМ 1 типа (7,6%) [154]. В рамках выполненной работы тенденция была схожей: среди 9 пациентов с диагностированным ИМ 2 типа умерло 2 (22%), среди 74 пациентов с ИМ 1 типа умерло 2 (3%), p=0,05. Как и при ИМ 1 типа, лечение направлено на скорейшее восстановление просвета ИОА, однако имеет ряд особенностей. Так как эмбологенный ИМ часто развивается при интактных КА [5], встает вопрос о целесообразности стентирования. Хотя недавнее крупное клиническое исследование TOTAL продемонстрировало необоснованность рутинной аспирационной тромбэктомии при ИМ [159], есть данные об эффективности этой методики в случае эмбологенного повреждения сердечной мышцы [148]. Многие исследователи отмечают необходимость применения методов внутрисосудистой визуализации для подтверждения отсутствия атеросклеротического поражения КА и использования блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для оптимального восстановления кровотока по ИОА [154]. В проведенном исследовании все 8 пациентов с эмбологенным ИМ не имели атеросклеротического поражения КА. Из них у 4 пациентов (50%) эффективная реперфузия была достигнута с помощью догоспитальной ТЛТ. Двоим больным (25%) было выполнено первичное РКВ (тромб локализовался в крупной КА, тромбэктомия была недоступна). В одном случае ТЛТ оказалась неэффективной, но РКВ не выполняли вследствие дистальной локализации тромбоэмбола. Еще одному пациенту реперфузия не была выполнена вследствие отказа. Тромбаспирация, методы внутрисосудистой визуализации и блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не применялись. Хотя

полученных данных, несомненно, мало для отдельного анализа пациентов с эмбологенным ИМ, можно сделать предположение о достаточно высокой эффективности ТЛТ у данной группы больных. Вопрос о целесообразности РКВ и преимуществе тромбаспирации перед ним требует дополнительного изучения.

Согласно существующим данным, в Америке большинство пациентов с ИМпST не обращаются за медицинской помощью в течение примерно 1,5–2,0 часов после наступления симптомов, а общая задержка поступления в стационар составляет 2,5-3,0 часа [131]. В Европе в целом ситуация схожая – только 66% больных ИМпST поступают в больницу для выполнения РКВ в течение 2-х часов с момента первого медицинского контакта, а сроки пациент-обусловленной задержки приезда скорой помощи примерно сопоставимы [110]. В рамках проведенной работы время от начала ангинозного статуса до поступления в стационар у пациентов с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза составило в среднем 3,8 [2,0; 11,3] часа, что существенно больше по сравнению с общей выборкой больных ИМпST. По всей видимости, это в первую очередь пациент-обусловленная задержка. Больные в исследуемой группе не знакомы с клиникой стенокардии и склонны откладывать обращение за медицинской помощью на более долгий срок по сравнению с теми, у которых признаки ИБС регистрировались ранее. Учитывая более позднее обращение за медицинской помощью, сроки достижения эффективной реперфузии посредством ТЛТ или РКВ также были достаточно высоки. Среднее время «симптом-реперфузия» в исследуемой выборке составило 243 [168; 519] минуты. В этой связи, особенно важной представляется просветительская работа с потенциальными пациентами, направленная на описание симптомов ИМпST и подчёркивающая важность скорейшего обращения за медицинской помощью. Причем немаловажно, чтобы подобная работа носила системный и постоянный характер. Хорошим примером организованной многоуровневой работы является европейская инициатива «Stent for life» [7, 190], которая уже внедряется в ряде регионов РФ [21].

В общей популяции пациентов с ИМпST средний SS равен 14 [9; 21] баллам, что соответствует достаточно выраженному атеросклеротическому

поражению КА, чаще двух- или трехсосудистому [173]. В проанализированной выборке пациентов без предшествующего коронарного анамнеза среди больных, подвергнутых СКГ, средний SS составил 10 [6; 18] баллов, средний JS – 6 [4;8]. Чаще встречалось однососудистое поражение КА (43%), реже – двухсосудистое (30%), еще реже – трехсосудистое (22%). У 5% больных с ИМ 2 типа КА не были поражены атеросклерозом. Тот факт, что выраженность атеросклероза КА у пациентов ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза меньше, чем в общей популяции пациентов с ИМ, представляется достаточно ожидаемым. Однако важно, что даже, несмотря на отсутствие предшествующей клиники стенокардии, у половины пациентов по результатам СКГ выявлено тяжелое двух- и трехсосудистое поражение КА. Полученные данные являются дополнительным свидетельством важности раннего выявления пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с целью проведения профилактики.

По данным литературы ИМпST сопровождается развитием ОПП, зафиксированного по критериям KDIGO [139] примерно в 46,6% случаев [134]. В выполненном исследовании частота развития ОПП была отмечена на уровне 26%. При этом вероятность развития ОПП не зависела от того, вводилось пациенту контрастное вещество или нет (p=0,49). В последующем пациентов, которым в связи с развитием тяжелой почечной недостаточности потребовалось проведение гемодиализа, не было. Вероятно, относительно невысокая частота развития ОПП была связана с тем, что данная выборка больных ИМпST была представлена более молодыми пациентами (средний возраст 59,8±13,6 лет), доля встречаемости хронической болезни почек среди которых также была невелика (9%). Отсутствие достоверных различий по частоте развития ОПП среди больных, подвергнутых ангиографии и тех, кому контрастное вещество не вводилось, по всей видимости, обусловлено использованием современного низкоосмолярного контраста («Омнипак-350») в относительно небольших количествах (150 мл).

По данным разных авторов, среди пациентов в РФ, перенесших ИМпST, приверженность приему рекомендованной медикаментозной терапии составляет от 45% до 87,5% [37]. При этом женщины лучше соблюдают рекомендации. В

проведенной работе режим приема базисной терапии (не считая ДАТ) был соблюден у 87% больных. Чаще нарушали режим приема препаратов мужчины (67% не соблюдавших терапию). Во всех случаях нарушения носили непродолжительный характер (не более 2 дней), а основными причинами пропуска приема препаратов были забывчивость и не купленное вовремя лекарство. Самовольная отмена приема ДАТ была зарегистрирована у 2% больных (во всех случаях после, как минимум, 6 месяцев приема). Таким образом, можно сделать вывод, что приверженность к терапии у пациентов ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза сопоставима с общей выборкой больных ИМ.

Госпитальная летальность при ИМпST в последние годы несколько снижается, но по-прежнему остается высока: в США этот показатель составляет примерно 9,7% [131], в Европе – 8,6% [109], в РФ – выше – около 15-16% [49]. Согласно американским данным, всего в течение 30 дней умирает 11,4% пациентов [131]. В общей популяции пациентов в течение 12 месяцев после перенесенного ИМпST от кардиологических причин погибает около 15% больных. При этом среди женщин этот показатель выше, чем среди мужчин – 26% и 19%, соответственно (для пациентов старше 45 лет) [131]. Частота повторного нефатального ИМ в течение первого года составляет по разным данным до 20-30% [18, 26, 36, 50]. В проведенной работе госпитальная летальность была равной 10,2%, всего в течение первых 30 дней после ИМпST скончалось 11,0% больных, в течение 12 месяцев 14,2%. Среди пациентов старше 45 лет в течение первого года после перенесенного ИМпST умерло 28% женщин и 11% мужчин. Рецидивирующий или повторный нефатальный ИМ развился у 5% изначально включенных в исследование больных. Известно, что частота MACE, в том числе кардиальной смерти, у пациентов после одного ИМ ниже, чем у больных, имеющих в анамнезе стенокардию и несколько перенесенных ИМ [36]. Полученные данные соответствуют этому тезису и соотносятся с общемировыми показателями. Более существенное различие с данными госпитальной летальности по РФ объясняется тем, что представленная в работе выборка –

одноцентровая, с достаточно высоким процентом пациентов, получивших реперфузию.

Согласно последним данным AHA/ACC в течение 5 лет после перенесенного ИМпST риск формирования клинически выраженной ХСН при условии современного лечения – умеренный: среди пациентов моложе 65 лет ХСН сформируют 8% мужчин и 18 % женщин, среди больных более старшего возраста ХСН разовьется у 20% мужчин и 23% женщин [131]. В проведенной работе риск формирования ХСН в течение первого года после перенесенного ИМпST был значительно выше, чем в вышеприведенных данных за 5 лет. Так, за 12 месяцев, прошедших с момента ИМ, среди выживших пациентов ХСН II-IV ФК была зарегистрирована у 62%, ХСН III-IV – у 28%. Частота формирования клинически выраженной ХСН у больных младше 65 лет составила 19% у мужчин, 23% у женщин. Среди больных старшей возрастной группы – 50% у мужчин и 64% у женщин. Многие больные (22%) сформировали аневризму ЛЖ, Q-образующий ИМ развился у большинства включенных в исследование больных (92%). По всей видимости, большой ОНПМ и, следовательно, высокая вероятность формирования ХСН объясняются тем, что миокард у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза «не готов» к острой ишемии. Известно, что предшествующая периодическая ишемия миокарда, развивающаяся, например, вследствие наличия у пациента стабильной стенокардии, приводит к активации эндогенных механизмов защиты сердечной мышцы от гипоксии. Данный кардиопротективный феномен носит название ишемического прекондиционирования [52, 68, 130]. Основными эффекторами этого процесса являются аденозин, брадикинин и опиоиды, которые вырабатываются в ответ на кратковременную ишемию и меняют внутренний гомеостаз кардиомиоцитов [30]. Существуют работы, которые связывают отсутствие предшествующей ИМ стабильной стенокардии с худшими клиническими исходами, в том числе с повышенным риском формирования ХСН [166]. Кроме того, пациенты без предшествующего коронарного анамнеза, имея менее выраженное атеросклеротическое поражение [58], формируют менее развитые артериальные

коллатерали [13]. А учитывая тот факт, что становиться «нестабильной» часто может умеренная атеросклеротическая бляшка и процесс этот скоротечен [101], все вышеперечисленное ведет к формированию обширной зоны повреждения миокарда. Данный вывод косвенно подтверждают высокие пиковые значения МНМ, полученные в данной работе: MaxTnI – 30,800 [15,020; 50,000] нг/мл, КФК-МВ – 100 [47; 199] ед/л, АСАТ – 192 [102; 326] ед/л, ЛДГ – 1134 [700; 2032] ед/л. Примечательно, что среди пациентов, сформировавших ХСН, преобладали больные с СНсФВ. В проведенной работе СНсФВ I-IV ФК была отмечена у 47% обследованных через 12 месяцев после ИМпST больных, что составило 51% от всех зарегистрированных случаев формирования ХСН I-IV ФК. Доля пациентов с СНпФВ составила 38% от числа всех выживших к окончанию 12-месячного периода наблюдения или 40% от всех случаев ХСН I-IV ФК. В последние годы стало известно, что суммарная доля больных с СНсФВ и СНпФВ в общей популяции всех пациентов, страдающих ХСН, велика и достигает по некоторым данным 30–50 % [61]. Полученные результаты подтверждают вышеописанные тенденции среди пациентов ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза. Таким образом, большое количество больных, сформировавших ХСН в течение 12 месяцев после ИМпST, было обусловлено в первую очередь высокой частотой развития диастолической дисфункции (зарегистрирована у 72% пациентов) с последующим формированием СНсФВ и СНпФВ. Немаловажно, что у большинства включенных в исследование пациентов (79%) исходно была артериальная гипертензия, которая вносит существенный вклад в развитие структурных изменений сердца и формирование диастолической дисфункции [71, 161, 162].

Все включенные в данную работу пациенты вне зависимости от стратегии реперфузионной терапии получали ДАТ: ацетилсалециловая кислота 100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки. По данным литературы в общей популяции пациентов ИМпST, получающих подобную терапию, частота больших кровотечений в первые 30 дней лечения составляет 1,9%, а малых – 1,6%, комбинированная частота больших и малых кровотечений в течение первых 12 месяцев лечения

равна 4,1% [151, 180]. В проведенной работе частота больших кровотечений в первые 30 дней лечения ИМпST составила 0,8%, малых – 1,6%. Комбинированная частота больших и малых кровотечений, развившихся в течение первых 12 месяцев лечения ИМпST, была равной 4,7%. Отсюда можно сделать вывод, что пациенты ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза не имеют существенных различий с обшей выборкой больных ИМ по частоте развития геморрагических осложнений.

Перенесенный ИМпST предсказуемо приводит к существенному снижению КЖ [10, 141]. Однако в исследованной выборке пациентов без предшествующего коронарного анамнеза КЖ через 12 месяцев после ИМпST было снижено умеренно: EQ VAS – 70 [50; 80] баллов, EQ-5D индекс – 0,77 [0,66; 0,83]. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными для пациентов с ИБС [34]. Детальный анализ характеристик качества жизни показал, что больных с выраженными проблемами было относительно мало: только 5% пациентов имели выраженные проблемы с повседневной деятельностью и 1% отмечали невыносимую боль. Больных, имевших выраженные проблемы с подвижностью и самообслуживанием или очень сильную депрессию, не было совсем (рисунок 5). С другой стороны, практически половина пациентов испытывали умеренные боль, депрессию, отмечали проблемы с подвижностью и повседневной деятельностью. Отсутствие выраженного снижения КЖ в исследуемой выборке, по всей видимости, объясняется тем, что исследованные пациенты были относительно более молоды и имели менее выраженное атеросклеротическое поражение КА по сравнению с общей группой пациентов после ИМпST. Наихудшие показатели КЖ были зарегистрированы в группе пациентов, развивших MACE: EQ VAS - 50 [40; 60], EQ-5D index - 0,624 [0,592; 0,737] (все эти пациенты также имели клинически значимую ХСН). Однако таких пациентов было относительно немного – 13% от всех обследованных через 12 месяцев после ИМпST. Наличие же большого количества пациентов с умеренно сниженным КЖ, вероятно, в первую очередь было связано с высокой частотой формирования клинически значимой ХСН (62%) к моменту проведения опроса.

6.2 Обсуждение предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST, включенных в модель «ПРО ST ОР»

Среди предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза в данном исследовании были выявлены как широко известные факторы, применяемые во многих прогностических моделях (возраст, показатели гемодинамики, фибрилляция желудочков, СКФ, ФВ ЛЖ и др.), так и менее очевидные и рутинно определяемые показатели.

Среди подобных предикторов наиболее принципиальными являются: MaxTnI, JS_ИР, достижение эффективной реперфузии и время «симптом-реперфузия». Высокая значимость этих факторов обусловлена тем, что вышеперечисленные показатели отражают актуальную лечебную тактику при ИМпST, в основе которой лежит скорейшее достижение эффективной реперфузии методом РКВ, а также учитывают современные представления о патогенезе неблагоприятных исходов при данной болезни.

Так развитие ХСН после ИМпST во многом связывают с ОНПМ и факторами, на него влияющими [12, 64, 135, 174]. Развитие же MACE больше ассоциировано с состоянием коронарного русла [58, 119] и остаточным атеросклеротическим поражением в случае выполнения РКВ [16, 59, 115, 116, 157, 158]. Объединяющими факторами являются наличие реперфузии, ее тип, эффективность и сроки достижения [15, 17, 43, 83, 92].

Проведенный анализ подтвердил актуальность вышеперечисленных взаимосвязей при развитии неблагоприятных исходов ИМпST для пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, а также выявил ряд важных особенностей.

6.2.1 MaxTnI, зависимость от результатов проведенного РКВ

Предложенная в рамках диссертационной работы оригинальная методика определения MaxTnI для оценки ОНПМ показала высокую эффективность в отношении прогнозирования формирования ХСН (рисунок 17).

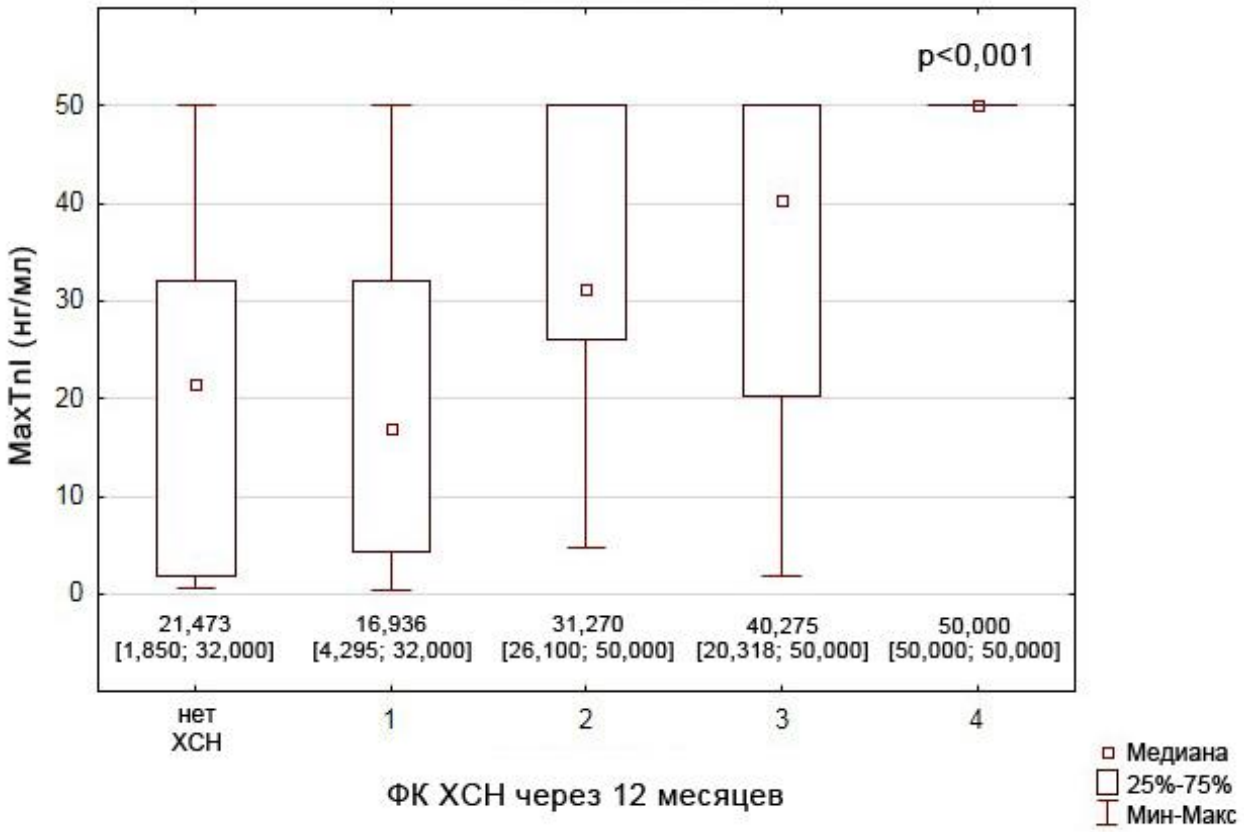

Рисунок 17 – ФК ХСН через 12 месяцев после ИМпST в зависимости от MaxTnI

Значение MaxTnI статистически достоверно коррелировало с ключевыми клиническими, инструментальными и лабораторными показателями через 12 месяцев после ИМпST, характеризующими выраженность ХСН (таблица 14), в частности, с ФВ ЛЖ (рисунок 18). Исключением была корреляция MaxTnI и ШОКС, где зависимость носила характер тенденции (R=0,3; p=0,15). Примечательно, что MaxTnI не выступал в роли предиктора развития структурных изменений миокарда (утолщения стенок ЛЖ или расширения полостей левого предсердия).

Таблица 14 – Корреляция между MaxTnI и клиническими, инструментальными и лабораторными показателями через 12 месяцев после ИМпST

	Показатель	R	p-value
Клинические показатели	Результаты 6МТХ (м)	-0,4	0,02
	ШОКС (баллы)	0,3	0,15
ЭхоКГ	ФВ ЛЖ (%)	-0,5	<0,001
	Ударный объем ЛЖ (мл)	-0,1	0,59
	Кончено-диастолический объем ЛЖ (мл)	0,4	0,009
	Конечно-систолический объем ЛЖ (мл)	0,5	0,001
	Толщина межжелудочковой перегородки (см)	0,1	0,15
	Толщина задней стенки ЛЖ (см)	0,1	0,34
	Поперечный размер левого предсердия (см)	0,2	0,07
	Продольный размер левого предсердия (см)	0,1	0,40
	ИНЛС ЛЖ	0,5	0,002
Лабораторные показатели	Уровень NT-proBNP (пг/мл)	0,6	0,03

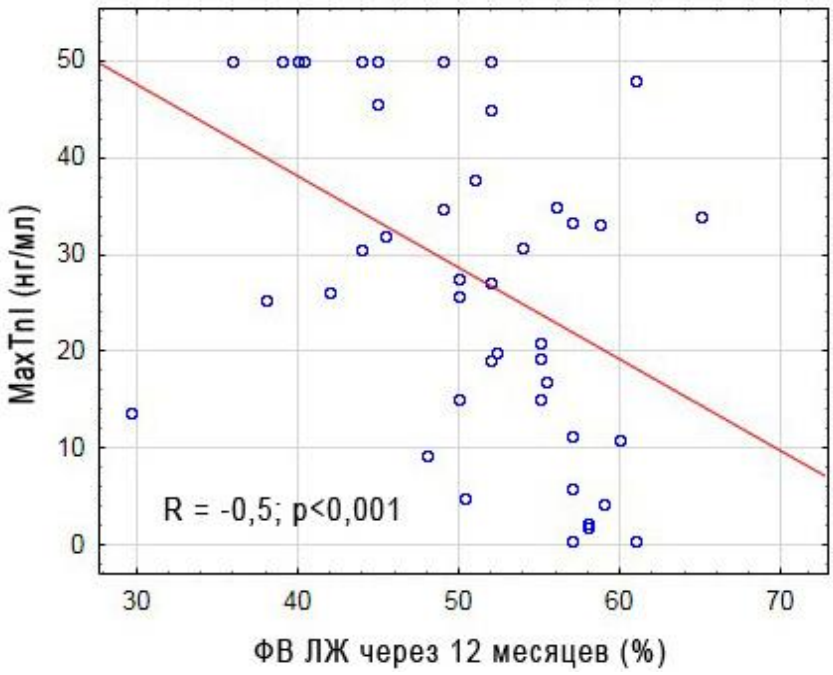

Рисунок 18 – Корреляция между MaxTnI и ФВ ЛЖ через 12 месяцев

В рамках данной диссертационной работы оценивались больные с разными типами реперфузии, в том числе пациенты, у которых реперфузия не была достигнута вообще. Уровень MaxTnI высокодостоверно коррелировал с выраженностью ХСН вне зависимости от типа и эффективности проведенной реперфузии. Другие МНМ показали схожую, хотя и менее статистически значимую, динамику. При этом достоверных различий в значении MaxTnI среди пациентов, развивших MACE, по сравнению с больными без нежелательных кардиальных событий не было. Средние значения всех кардиоспецифических лабораторных показателей были даже несколько ниже у больных, развивших MACE. Данный факт объясняется тем, что MACE в большей степени зависит от выраженности атеросклеротического поражения КА и полноты реваскуляризации, нежели от ОНПМ. У большинства пациентов, не развивших MACE, было выполнено РКВ, в результате которого остаточное атеросклеротическое поражение КА было небольшим. При этом достижение эффективной реперфузии в результате РКВ вело к появлению вышеописанного феномена «вымывания». Таким образом, среди пациентов, не развивших MACE, были получены хоть и статистически незначимые, но все же более высокие пиковые значения МНМ.

Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, развивших ИМпST, пиковые значения TnI являются предиктором развития ХСН, но не ассоциированы с развитием MACE [73]. Результаты согласуются с данными для общей популяции пациентов с ИМпST, полученными другими авторами [33, 144, 185].

Кроме высокой прогностической ценности в отношении ХСН, среди преимуществ предложенной методики стоит отметить большую доступность по сравнению с остальными способами оценки ОНПМ [174, 191], в частности, по сравнению с «золотым стандартом» – миокардиальной перфузионной сцинтиграфией с технецием 99 [174]. Оценка динамики Tn повсеместно входит в стандарты диагностики и лечения ИМпST, а способ определения MaxTnI достаточно прост и требует лишь стандартизации кратности и времени забора крови на анализ. Применение методики требует соблюдения ряда условий. Для

обеспечения корректности результата мониторинг значений TnI необходимо проводить в течение 72 часов после начала ангинозного статуса [73]. Данное требование диктуется динамикой уровня TnI в зависимости от достижения эффективной реперфузии. Соблюдение этого условия позволяет отследить более поздно наступающий пик TnI у пациентов без эффективной реперфузии. С целью достижения воспроизводимости и сопоставимости результатов для измерения уровня TnI необходимо использовать стандартизированные тест-системы.

О состоятельности MaxTnI, как метода оценки ОНПМ, свидетельствует тот факт, что выраженность MaxTnI во многом зависит от двух основных показателей, предопределяющих размер некроза сердечной мышцы [73, 135]: объема миокарда, находящегося в зоне риска (JS_ИОА), и времени, прошедшего от начала ангинозного статуса до достижения эффективной реперфузии (время «симптом-реперфузия») (таблица 15, рисунок 19). Роль MaxTnI, как независимого предиктора развития неблагоприятных исходов ИМпST, подтверждает проведенный многофакторный анализ (параграф 4.3, таблица 8).

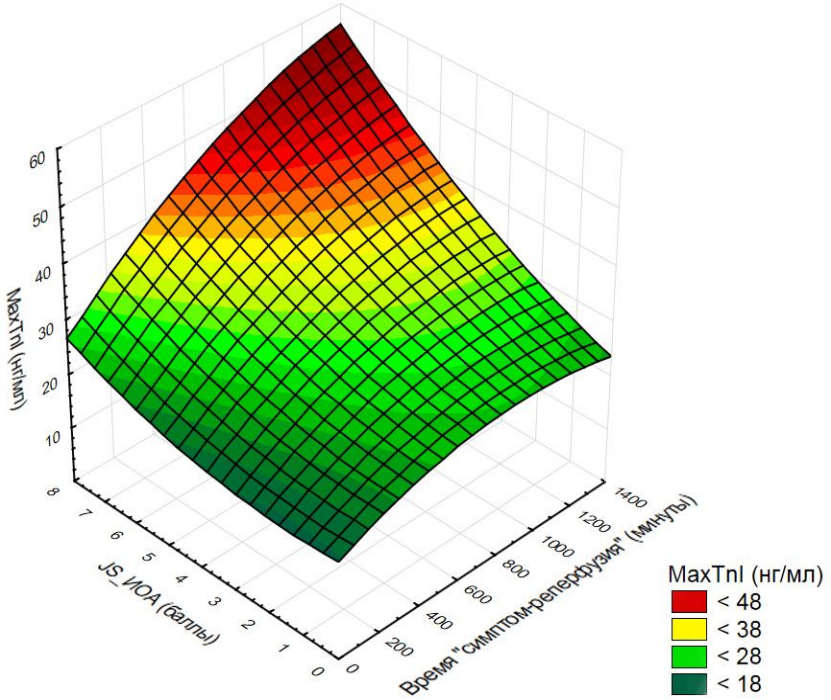

Рисунок 19 – Выраженность MaxTnI в зависимости от JS_ИОА и времени «симптом-реперфузия»

Таблица 15 – Корреляция между MaxTnI и предикторами величины ОНПМ (JS_ИОА и время «симптом-реперфузия»)

Показатель	R	p-value
JS_ИОА	0,32	0,003
Время «симптом-реперфузия»	0,24	0,01

6.2.2 JS_ИР

Методика оценки состояния КА с помощью JS, использованная в данной работе, также показала высокую эффективность у пациентов ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза. Важно, что для создания прогностической модели использовали не абсолютные значения JS, а индекс реваскуляризации – JS_ИР [59]. Данный индекс является интегральным показателем. Учитывая состояние КА до и после РКВ/СКГ, он отражает не только выраженность атеросклеротического поражения, но и полноту выполненной реваскуляризации. Принципиальной особенностью индекса реваскуляризации является возможность его оценки даже у тех пациентов, кому СКГ не проводилась вообще. Очевидно, что в этом случае значение JS_ИР равно «0». Данный индекс создан по аналогии с похожим показателем, предложенным для SS [122, 160, 186]. Авторами оригинальной методики была доказана связь SS_ИР и смерти в течение 1 года после ИМпST.

Хотя SS является наиболее распространенной системой оценки атеросклеротического поражения КА в современной эндоваскулярной хирургии, он, как уже было отмечено, не лишен ряда недостатков. Основными минусами SS при использовании в реальной клинической практике являются низкая воспроизводимость результата и сложность использования врачами отличных от эндоваскулярной хирургии специальностей [171]. В этой связи выбор SS для быстрого и точного формирования прогноза у пациентов с ИМпST представляется неоправданным. Шкала JS при рутинном использовании,

напротив, намного проще и воспроизводимее [187]. При этом прогностическая ценность JS у пациентов с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза схожа с таковой для SS [58, 59, 172]. Анализ, проведенный в рамках данной диссертационной работы, показал, что индексы полноты реваскуляризации, вычисленные на основе JS и SS (JS_ИР, SS_ИР), также обладают сопоставимой и одинаково высокой прогностической ценностью. Кроме того, JS является одной из общепринятых систем для ангиографической оценки миокарда, находящегося в зоне риска [187]. Его использование соответствует необходимости учитывать при формировании прогноза современные представления о патогенезе ХСН.

Использование JS_ИР показало, что остаточное атеросклеротическое поражение, неполная или вообще не проведенная реваскуляризация являются мощными факторами риска. Вероятность формирования неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза обратно пропорциональна полноте реваскуляризации, оцененной с помощью JS_ИР. Причем полнота реваскуляризации значительно влияет не только на вероятность смерти и развития MACE (таблица 6), но и на риск формирования ХСН (рисунок 20). Роль JS_ИР, как независимого предиктора, подтверждает проведенный многофакторный анализ (параграф 4.3, таблица 8).

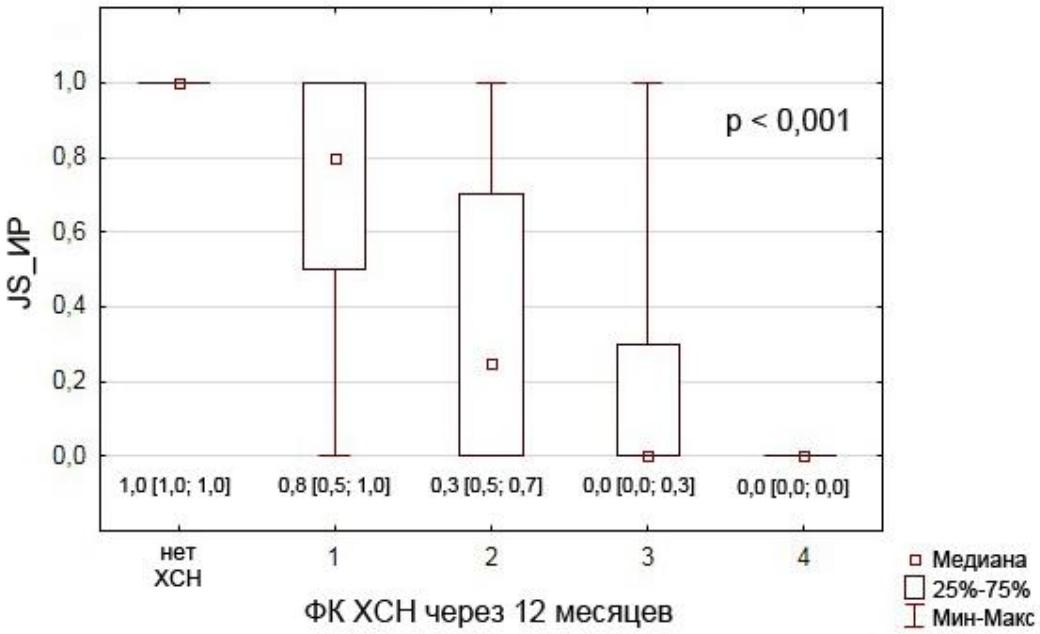

Рисунок 20 – ФК ХСН через 12 месяцев после ИМпST в зависимости от JS_ИР

Кроме того, JS_ИР коррелирует с показателями, характеризующими качество жизни пациентов через 12 месяцев после ИМпST (рисунок 21).

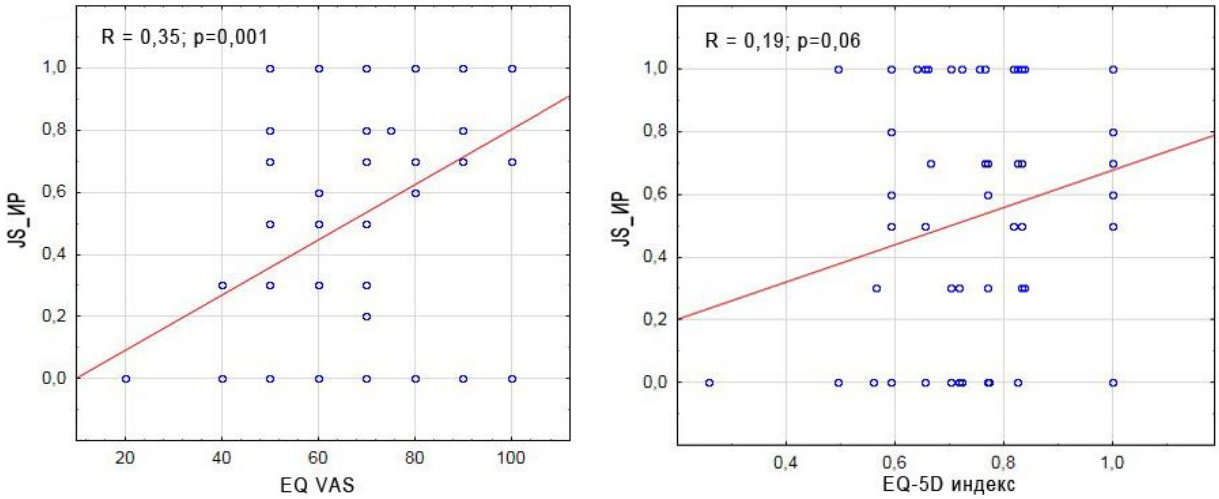

Рисунок 21 – Корреляция между JS_ИР и показателями качества жизни через 12 месяцев после ИМпST

Вышеперечисленные результаты согласуются с данными последних исследований, посвященных теме объема необходимой реваскуляризации при ИМпST [16, 115, 117, 157, 158], и свидетельствуют о потенциальной целесообразности тактики полной реваскуляризации, в том числе и у больных без предшествующего коронарного анамнеза. Важно, что JS_ИР является потенциально модифицируемым фактором, что дает возможность эндоваскулярному хирургу влиять на прогноз ИМпST в случае высокого риска развития неблагоприятных исходов.

6.2.3 Реперфузия

Достижение эффективной реперфузии и сроки ее выполнения являются двумя важными предикторами развития неблагоприятных исходов ИМпST в современной кардиологии [31, 43, 83, 92]. Скорейшее выполнение первичного РКВ – ключевой компонент актуальной лечебной тактики при этой патологии

[93]. Однако среди всех общепринятых прогностических моделей, только шкала TIMI risk score for STEMI [56, 188] учитывает вышеуказанные аспекты реперфузии. При этом данная шкала анализирует реперфузию, достигнутую только с помощью ТЛТ, а для оценки сроков восстановления кровотока используется пороговое значение вместо абсолютного.

Проведенная работа подтвердила, что достижение эффективной реперфузии является важным прогностическим фактором развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза (рисунок 22). Кроме того, было выявлено, что достижение эффективной реперфузии в индексную госпитализацию достоверно влияет на качество жизни пациентов через 12 месяцев после ИМпST (таблица 16). Полученные результаты позволили использовать данный показатель в модели «ПРО ST ОР».

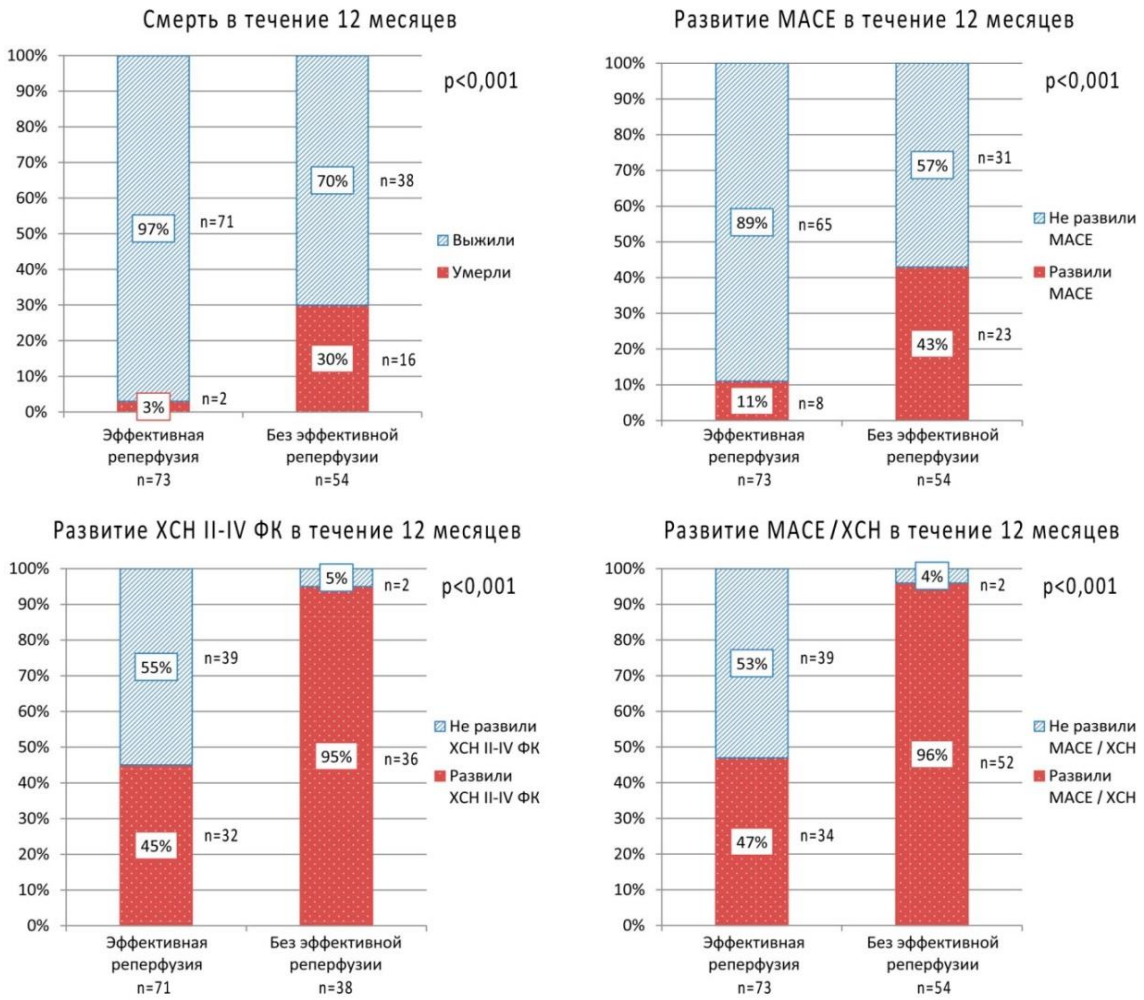

Рисунок 22 – Развитие неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев после ИМпST в зависимости от достижения эффективной реперфузии

Таблица 16 – Различия в качестве жизни через 12 месяцев после ИМпST в зависимости от эффективности реперфузии в индексную госпитализацию

	Эффективная реперфузия	Без эффективной реперфузии	p-value
EQ VAS (баллы)	70 [60; 80]	60 [50; 70]	0,03
EQ-5D индекс	0,818 [0,703; 0,838]	0,703 [0,654; 0,771]	0,01

Известный тезис «время-миокард» [17] также нашел подтверждение в рамках проведенной работы у пациентов с ИМпST и без предшествующего коронарного анамнеза. Время, прошедшее от начала ангинозного статуса до достижения эффективной реперфузии, достоверно коррелировало с ОНПМ, измеренным с помощью MaxTnI: R=0,24, p=0,01.

Как было показано ранее, время «симптом-реперфузия» достоверно влияло на частоту развития как клинически выраженной ХСН, так и MACE (таблица 6). Более того, ФК ХСН через 12 месяцев после ИМпST напрямую зависел от данного показателя (рисунок 23).

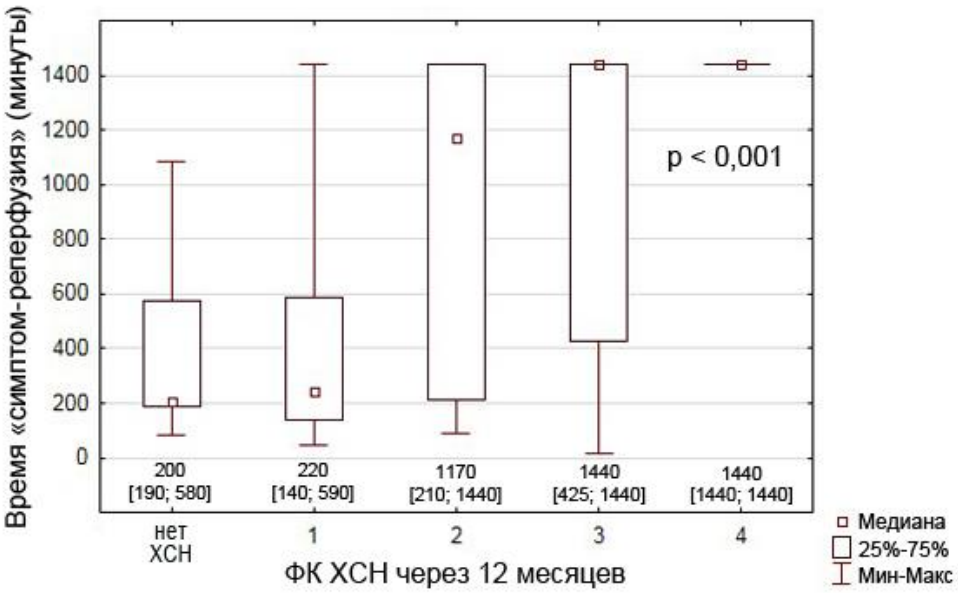

Рисунок 23 – ФК ХСН через 12 месяцев после ИМпST в зависимости от времени, прошедшего от начала ангинозного статуса до достижения эффективной реперфузии

Немаловажно, что в большинстве случаев эффективная реперфузия была достигнута только после выполнения РКВ (параграф 3.1). Использование ТЛТ, как компонента реперфузионной терапии, не вело к достоверному уменьшению времени наступления эффективной реперфузии. Так, среди 73 больных, у которых реперфузия была признана эффективной, среднее время «симптом-реперфузия» для 25 пациентов после первичного РКВ составило 335,0 [200,0; 575,0] минут. Для 48 больных, которым проводилась системная ТЛТ, данный показатель был несколько ниже – 237,5 [127,5; 550,0] минут. Однако разница была статистически недостоверна (p=0,15). При этом все геморрагические осложнения, зафиксированные на госпитальном этапе лечения ИМпST, развились у пациентов, которым проводили ТЛТ. В одном случае было отмечено формирование обширных спонтанных гематом на конечностях, у трех больных развилось желудочно-кишечное кровотечение. Ни у одного пациента развившееся геморрагическое осложнение не стало причиной смерти.

Приведенные данные соотносятся с принципами европейской инициативы «Stent for life» [7, 190], закрепляющей превосходство первичного РКВ над другими подходами к реперфузии при ИМпST. В настоящее время программа «Stent for life» получает все большее распространение на территории РФ [21, 60]. Полученные результаты подтверждают эффективность данной программы и в группе пациентов без предшествующего коронарного анамнеза.

6.2.4 Изменение ФК ХСН от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения в зависимости от величины ключевых предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST

Из 109 выживших в течение 12-месячного периода наблюдения пациентов у 60 (55%) ФК ХСН, который был зафиксирован на момент выписки из стационара в индексную госпитализацию, остался прежним, а у 49 (45%) – изменился. Из них у 27 (55%) ФК уменьшился, у 22 (45%) – увеличился. При этом процентное

соотношение больных с различным ФК ХСН на момент окончания исследования изменилось по сравнению с этапом выписки не столь значительно (параграф 3.4.3). Такая существенная динамика выраженности клинических проявлений ХСН подчеркивает важность разработки методов построения долгосрочного прогноза при данной патологии.

Из всех проанализированных предикторов формирования ХСН в течение 12 месяцев после ИМпST наибольшее влияние на динамику ФК оказывали: ОНПМ, зафиксированный посредством измерения MaxTnI (рисунок 24), выраженность атеросклеротического поражения КА и полнота выполненной реваскуляризации, оцененные с помощью JS_ИР (рисунок 25), эффективность и сроки достигнутой реперфузии (рисунки 26, 27).

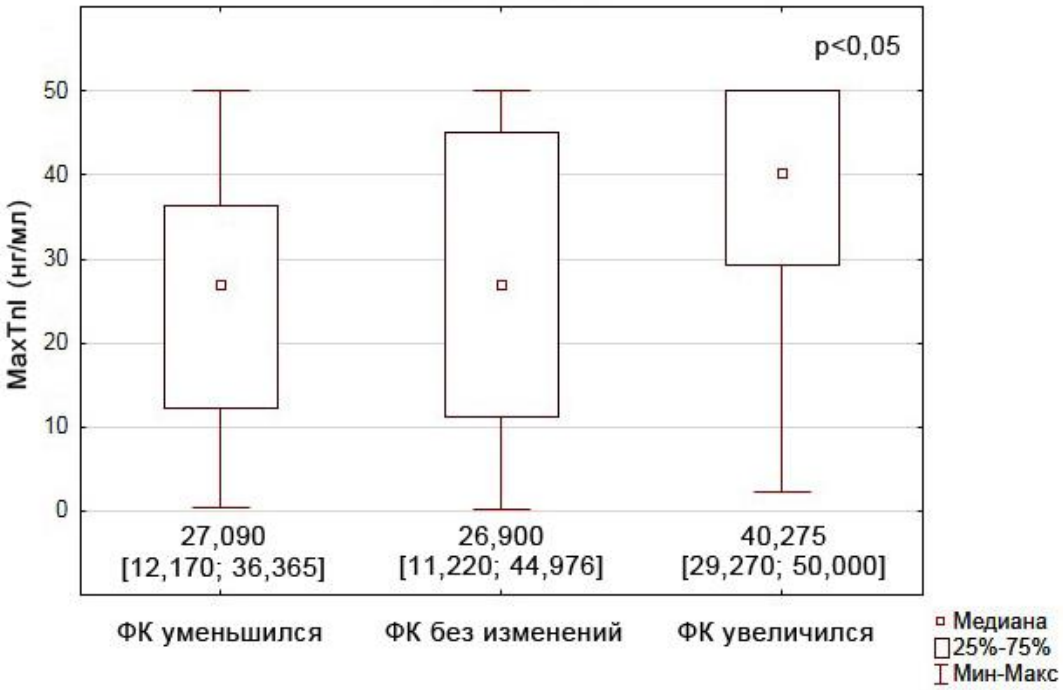

Рисунок 24 – Изменение ФК ХСН от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения в зависимости от величины MaxTnI

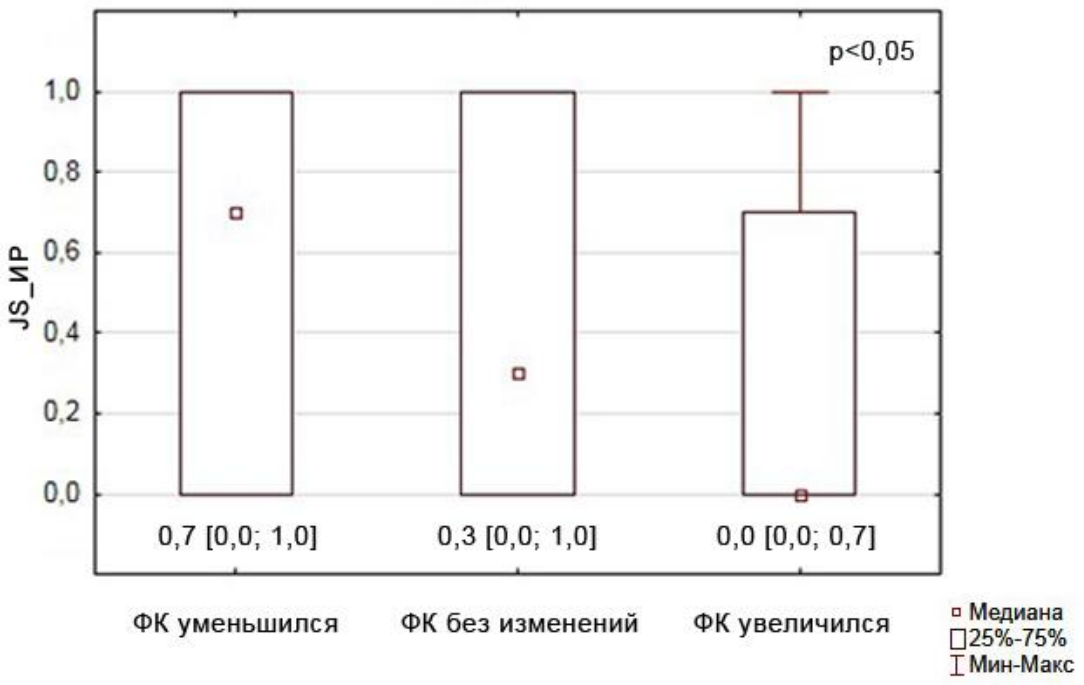

Рисунок 25 – Изменение ФК ХСН от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения в зависимости от величины JS_ИР

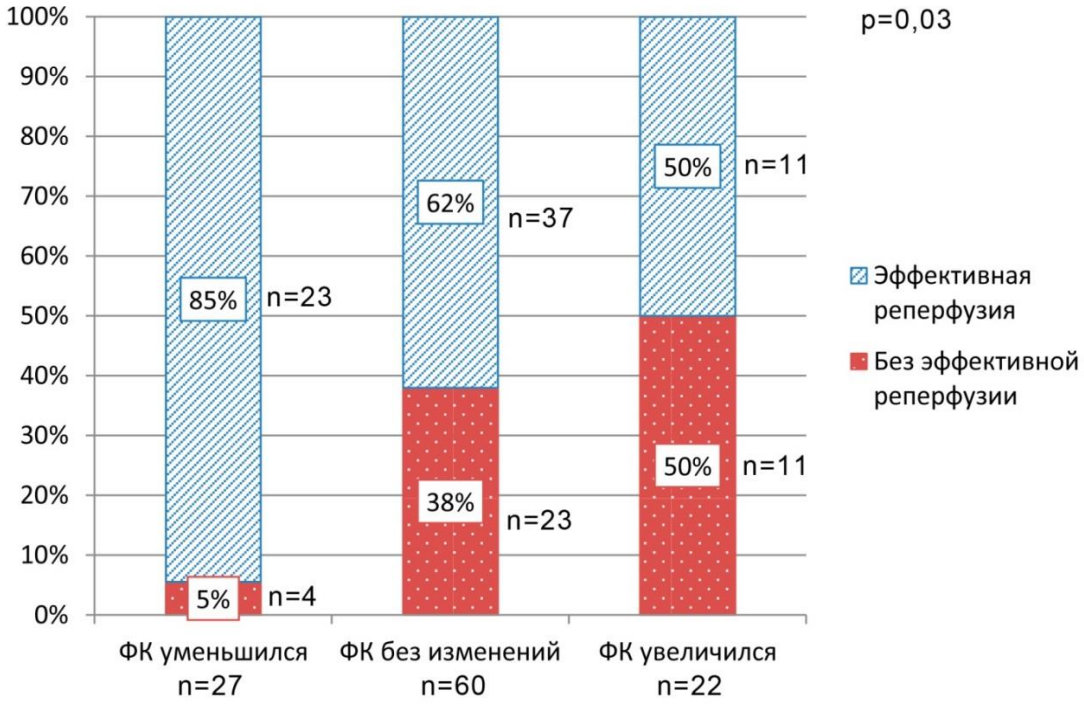

Рисунок 26 – Изменение ФК ХСН от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения в зависимости от эффективности реперфузии

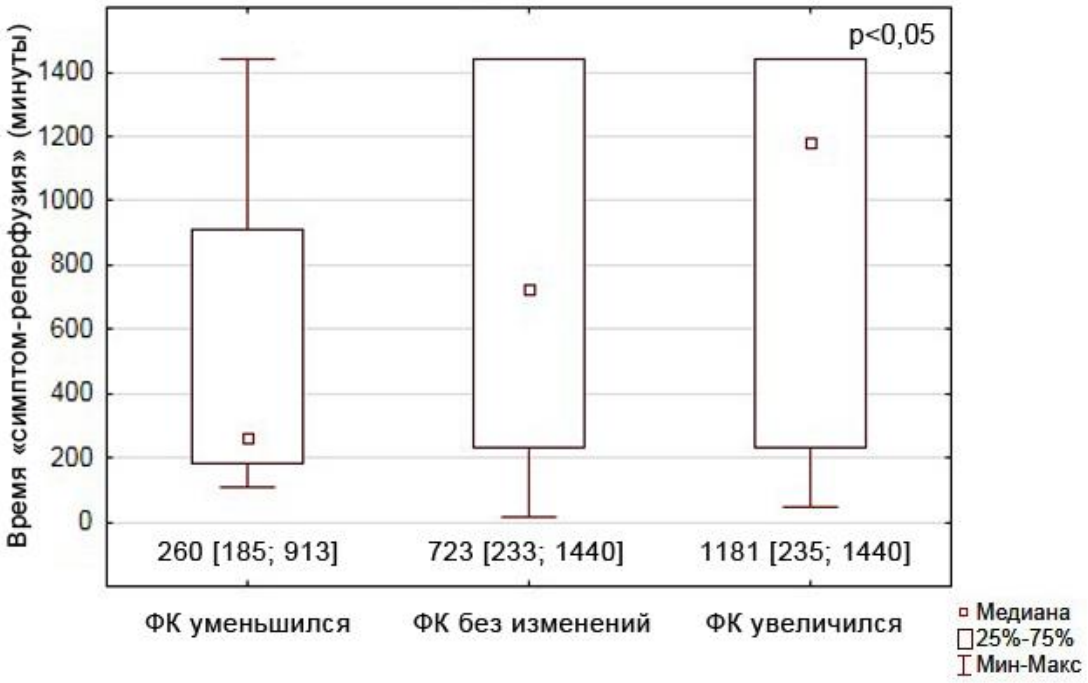

Рисунок 27 – Изменение ФК ХСН от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения в зависимости от величины времени «симптом-реперфузия»

6.2.5 Прочие предикторы развития неблагоприятных исходом ИМпST

Кроме MaxTnI, JS_ИР и показателей, характеризующих реперфузию, анализ, выполненный в рамках данной работы, подтвердил высокую прогностическую ценность у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза многих «классических» факторов риска развития неблагоприятных исходов ИМпST.

Фактор возраста в силу своей значимости используется в большинстве моделей, строящих прогноз для пациентов с различными формами ИБС [97, 170, 175]. Разработанная модель «ПРО ST ОР» не стала исключением. Возраст больного включен в 5 из 10 прогностических уравнений, формирующих как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз (параграф 4.3).

Общеизвестно, что класс ОСН и фибрилляция желудочков являются мощными предикторами неблагоприятных исходов на ранней стадии ИМпST [127] и в этой связи применяются во многих прогностических моделях [150].

Формирование Q зубца на ЭКГ является еще одной рутинно определяемой в клинической практике характеристикой ИМпST, высокодостоверно влияющей на его прогноз [31, 43, 83, 92]. Данный показатель, хотя и тесно связан с ОНПМ, безусловно, является достаточно грубым. Однако «вес» этого фактора риска в сочетании с рутинностью диагностики [83, 92] делает удобным его применение в модели «ПРО ST ОР».

Нарушение функции почек и углеводного обмена – важные предикторы развития неблагоприятных исходов после ИМпST, включенные в «ПРО ST ОР». Уровень креатинина анализируется в таких моделях как GRACE [140] и ACEF [167]. Модель «ПРО ST ОР» строит прогноз на основе оценки СКФ по формуле CKD-EPI [94], показавшей преимущество перед абсолютным значением креатинина. Патогенез ХСН и ХПН настолько связан, что некоторыми исследователями в настоящее время эти две нозологии рассматриваются как единый кардиоренальный синдром [14]. Уровень глюкозы – менее рутинный предиктор и не используется в прогностических шкалах при остром коронарном синдроме. Однако известно, что стресс-индуцированная гипергликемия, развивающаяся при ИМпST даже у пациентов без подтвержденного сахарного диабета, – частое и прогностически неблагоприятное явление [2].

Анализ эхокардиографических показателей подтвердил высокодостоверную связь ФВ ЛЖ, определенную при выписке, как с формированием ХСН, так и с развитием MACE в течение 12 месяцев после ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза. Учитывая, что прогностический потенциал ФВ ЛЖ велик [31], а ее измерение в современной клинической практике обязательно, использование данного показателя для оценки сократительной способности миокарда и формирования отдаленного прогноза после ИМпST в рамках модели «ПРО ST ОР» выглядит безусловно оправданным.

6.3 Обсуждение предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST, не включенных в модель «ПРО ST ОР»

Ряд выявленных предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза не были включены в модель по различным причинам.

Из всех отслеживавшихся ассоциированных состояний ИМпST только факт наличия у пациента сахарного диабета влиял на прогноз развития неблагоприятных исходов. При этом данный показатель, безусловно, уступал в прогностическом плане такому фактору риска, как уровень глюкозы крови.

Состояние гемодинамики (ЧСС, систолическое АД) учитывают многие прогностические шкалы [32, 150], однако подобные показатели являются весьма динамичными и субъективными, вследствие чего могут существенно варьировать в течение короткого временного промежутка [49].

Анализ общих показателей крови показал, что только скорость оседания эритроцитов была достоверно ассоциирована с развитием неблагоприятных исходов ИМпST, в частности, с формированием клинически значимой ХСН. Данный факт хорошо изучен и объясним, так как обширное ишемическое повреждение ведет к значительной воспалительной реакции, однако специфичность этого показателя невелика [27].

При оценке ЭхоКГ ИНЛС ЛЖ, являясь комплексным, но субъективным и достаточно сложно рассчитываемым показателем оценки сократимости ЛЖ [40], оказался менее прогностически значимым, чем ФВ ЛЖ.

Расширение левых полостей сердца очевидно связано с развитием ХСН и прогрессирует с течением времени [31]. Однако различия по данным показателям среди пациентов, развивших и не развивших ХСН за 12-месячный период наблюдения, оказались умеренно ценными в прогностическом плане.

Частота формирования аневризмы ЛЖ значимо преобладала только среди пациентов, сформировавших ХСН. Достоверных различий между больными, развившими МАСЕ, не было. Более того, среди умерших на постгоспитальном

этапе исследования пациентов, больных с аневризмой ЛЖ не было совсем (p=1,00). Вероятно, данный факт связан с тем, что риск смерти вследствие разрыва аневризмы ЛЖ особенно велик на госпитальном этапе лечения ИМпST [44]. В проведенной работе все умершие от механических осложнений ИМ пациенты скончались во время стационарного лечения.

В рамках проведенного анализа было выявлено, что доля курящих пациентов была выше в группах пациентов, не развивших в течение 12 месяцев после ИМпST клинически значимой ХСН и не достигших контрольной точки MACE / ХСН. Данный факт является следствием систематической ошибки и не свидетельствует о позитивном влиянии курения на прогноз при ИМпST. Проведенное исследование показало, что неблагоприятные исходы ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза реже развиваются у мужчин, что согласуется с существующими данными для пациентов с ИМпST в общем [131]. При этом из 90 включенных в исследование мужчин 57 (63%) были курящими. Кроме того, период наблюдения в рамках проведенной работы составил 1 год, а негативные эффекты курения у больных с ИБС проявляются в отдаленной перспективе (5 лет и более) [145]. Вследствие вышеперечисленного, доля курящих пациентов оказалась несколько выше в группах, не развивших ХСН и MACE / ХСН.

6.4 Обсуждение прогностической ценности модели «ПРО ST ОР» и валидности формируемого прогноза

Проведенный анализ с зависимыми формальными источниками подтвердил высокую ценность модели «ПРО ST ОР» в отношении прогнозирования развития MACE, формирования ХСН и достижения комбинированной контрольной точки MACE / ХСН. Кроме того, прогностические группы, сформированные с помощью полученной модели, достоверно различались по КЖ через 12 месяцев после ИМпST. Из 10 прогностических уравнений, включенных в модель «ПРО ST ОР»

(4 - 13), уравнение, прогнозирующее на момент выписки после ИМпST развитие MACE / ХСН в течение следующих 12 месяцев (13), представляется наиболее значимым. Это объясняется тем, что оно имеет высокую прогностическую ценность (AUC=0,94), объединяет ключевые и современные предикторы развития неблагоприятных исходов ИМпST (возраст, MaxTnI, JS_ИР, время «симптом-реперфузия»), предсказывает развитие как MACE, так и ХСН (рисунок 11), результат его расчета согласуется с качеством жизни пациента (таблица 13). Учитывая вышесказанное, данное уравнение (13) было оформлено, как изобретение «Способ прогнозирования развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST» (патент № 2649517 от 03.04.18, авторы Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Фомин И.В., Починка И.Г.) [66].

Так как модель «ПРО ST ОР» была построена на одноцентровой выборке пациентов ИМпST, применимость результатов исследования к многоцентровой выборке пациентов регистра «РЕКОРД-3» [79] (ПРИЛОЖЕНИЕ А, рисунок А.1), дополнительно свидетельствует о высокой точности полученной шкалы и вносит существенный вклад в ее валидацию. Также, данный факт свидетельствует об обоснованности практического применения системы «ПРО ST ОР» для пациентов ИМпST на всей территории РФ. Однако учитывая, что параметры регистра «РЕКОРД-3» позволили оценить только одно уравнение модели «ПРО ST ОР» (10), ее дальнейшая внешняя валидация с независимыми формальными источниками представляется целесообразной.

Проверка перекрестной валидности между шкалами «ПРО ST ОР» (4, 5, 7), GRACE 2.0 и TIMI risk score for STEMI (параграф 5.3) показала, что прогностическая ценность данных шкал для исследуемой выборки пациентов сопоставима. Данный факт является позитивным, так как вышеприведенные шкалы во многом используют независимые (различные) входные показатели, что обеспечивает большую точность и объективность формируемого прогноза.

Однако модели GRACE 2.0 и TIMI risk score for STEMI обладают рядом существенных минусов. Шкала TIMI risk score for STEMI, хотя и оценивает достижение реперфузии, изначально создавалась на пациентах, пролеченных с

помощью ТЛТ. Вследствие этого, данная модель обладает меньшей точностью (рисунок 14). Также, в этой шкале используются вариабельные характеристики (класс ОСН, систолическое АД, ЧСС), а все числовые показатели представлены в виде пороговых значений (да/нет) вместо абсолютных. Шкала GRACE 2.0 обладает большей точностью по сравнению с TIMI risk score for STEMI, но также не лишена недостатков: использование вариабельных показателей (класс ОСН, систолическое АД, ЧСС), известная сложность расчета, отсутствие учета таких принципиальных предикторов развития неблагоприятных исходов, как достижение эффективной реперфузии и состояние коронарного русла. Последний аспект представляется наиболее принципиальным, так как скорейшее выполнение первичного РКВ – основа современного лечения ИМпST [43, 83, 92]. Также, ни GRACE, ни TIMI не прогнозируют развитие ХСН в отдаленном периоде лечения ИМпST. Данные недостатки этих шкал в ряде ситуаций приводят к формированию принципиально неверного прогноза.

Клинические примеры

1. Пациентка Ш., 69 лет. Поступила с диагнозом ИМпST. Показатели при поступлении: АД – 110/70 мм. рт.ст., ЧСС – 42 уд./мин., класс ОСН по Killip – 2, уровень креатинина – 105 мкмоль/л, СКФ – 47 мл/мин/1,73м^2, уровень глюкозы – 10,9 ммоль/л, уровень TnI – 27,820 нг/мл. На ЭКГ картина острого нижнего ИМпST, фибрилляции желудочков не было. На СКГ – острая окклюзия ПКА, однососудистое поражение КА, JS_общий – 4 балла. Выполнено первичное РКВ на ПКА, время «боль-реперфузия» составило 161 минута, JS_ИР – 1,0. Результат расчета шкалы GRACE 2.0 – 143 балла, что соответствует высокому риску развития неблагоприятных исходов: риск смерти в стационаре – 7%, смерти в течение 1 года – 13%, развития MACE в течение 1 года – 16%. Результат расчета модели «ПРО ST ОР»: риск смерти в стационаре – 8%, смерти в течение 1 года – 2%, развития MACE в течение 1 года – 3%. Через 12 месяцев после ИМпST: пациентка жива, MACE не было, сформировалась ХСН II ФК.

2. Пациент Ф., 40 лет. Поступил с диагнозом ИМпST. Показатели при поступлении: АД – 150/100 мм. рт.ст., ЧСС – 74 уд./мин., класс ОСН по Killip – 1, уровень креатинина – 77,8 мкмоль/л, СКФ – 107 мл/мин/1,73м^2, уровень глюкозы – 5,0 ммоль/л, уровень TnI – 4,630 нг/мл. На ЭКГ картина нижнего ИМпST, фибрилляции желудочков не было. Позднее поступление. Выполнена СКГ – окклюзия ПКА, трехсосудистое поражение КА, JS_общий – 8 баллов. Учитывая позднее поступление, реперфузия не проводилась, JS_ИР – 0,0. Результат расчета шкалы GRACE 2.0 – 67 баллов, что соответствует низкому риску развития неблагоприятных исходов: риск смерти в стационаре – 0,6%, смерти в течение 1 года – 1,4%, развития MACE в течение 1 года – 5,0%. Результат расчета модели «ПРО ST ОР»: риск смерти в стационаре – 0,0%, смерти в течение 1 года – 2,0%, развития MACE в течение 1 года – 25,0%. При выписке дано направление на плановую реваскуляризацию, от которой пациент отказался. Через 12 месяцев после ИМпST: пациент жив, развил повторный ИМ, сформировалась ХСН II ФК.

Точность прогноза, сформированного у вышеописанных пациентов с помощью модели «ПРО ST ОР», объясняется в первую очередь тем, что созданная шкала оценивает эффективность реперфузии и полноту реваскуляризации. Причем, в отличие от других шкал, описывающих состояние КА (SS [70, 176], Clinical SYNTAX Score [170], SYNTAX Score II [99]), «ПРО ST ОР» может быть использована у пациентов, которым СКГ не проводилась. Кроме того, в обоих клинических примерах модель «ПРО ST ОР» корректно предсказала развитие ХСН, что также принципиально.

Сравнение модели «ПРО ST ОР» (8, 12) со шкалой Killip и методиками оценки ОНПМ с помощью определения пиковых значений МНМ продемонстрировало, что прогностическая ценность полученной модели в отношении предсказания формирования ХСН была существенно выше. Результаты шкалы Killip, безусловно, были ассоциированы с фактом развития ХСН в отдаленном периоде, но достоверность этой связи оказалась относительно невысокой. Среди МНМ наибольшей прогностической ценностью обладал MaxTnI, определявшийся по оригинальной методике (параграф 2.3). Однако даже

в случае MaxTnI прогноз, сформированный с помощью модели «ПРО ST OP» (12), был более точным. По всей видимости точность получаемого с помощью «ПРО ST OP» прогноза в отношении формирования ХСН, также, как и в случае предсказания развития MACE, обусловлена учетом влияния различных принципиальных предикторов в сумме. В то же время шкала Killip и пиковые значения МНМ являются монопоказателями и учитывают только один из аспектов развития данного неблагоприятного исхода ИМпST.

Учитывая вышесказанное, можно заключить, что использование шкалы «ПРО ST OP», оценивающей современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения ИМпST, представляется более целесообразным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на активное развитие новых методов диагностики и лечения, ИМпST продолжает занимать одни из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности во всем мире и в РФ, в частности [26, 109, 131]. Нередко ИМпST становится первым проявлением ИБС и развивается у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза [50]. Часто подобным образом болезнь манифестирует у относительно молодых и трудоспособных людей [25]. Пациенты с ИМпST характеризуются высоким риском смерти, развития MACE [41], формирования ХСН [61, 72], снижения КЖ и утраты трудоспособности [10]. Стратификация риска развития неблагоприятных исходов позволяет оптимизировать тактику ведения больных с ИМпST и является необходимым компонентом лечебного подхода [56, 76]. Прогнозирование может осуществляться на основе анализа различных клинических, лабораторных и инструментальных показателей, являющихся предикторами неблагоприятных исходов [2, 12, 14, 17, 71, 106, 113, 126]. Более точный прогноз возможен при использовании специальных шкал, объединяющих несколько факторов риска [56, 65]. Данные шкалы анализируют клинико-лабораторно-инструментальные показатели (GRACE, GRACE 2.0, TIMI risk score for STEMI, ACEF, РЕКОРД) [80, 140, 150, 167, 188], оценивают состояние коронарного русла по результатам ангиографии (SS, JS, APPROACH Lesion Score, Myocardial Jeopardy Index from the BARI) [103, 128, 176, 187], либо могут быть комбинированными (Clinical SYNTAX Score, SYNTAX Score II, PAMI, CADILLAC) [97, 146, 152, 153, 170]. При этом все вышеперечисленные способы стратификации риска не лишены тех или иных недостатков. К наиболее серьезным из них относятся: сложность, применение малораспространенных и дорогостоящих методик [55], использование субъективных и динамических характеристик [49], построение только краткосрочного прогноза без предсказания формирования ХСН [31, 70, 82, 90], отсутствие учета параметров реперфузии [43, 83, 92], особенностей и

результатов выполнения РКВ [16, 115, 117, 157, 158] и современных представлений о патогенезе ИМпST и ХСН [144].

Таким образом, хотя на данный момент создано большое количество методов стратификации риска развития неблагоприятных исходов ИМпST, выбор оптимального способа прогноза, предсказывающего как развитие MACE, так и формирование ХСН, может быть трудной задачей. Существующие шкалы не учитывают многие аспекты реперфузии и выполняемых РКВ. Специальных прогностических шкал для пациентов без предшествующего коронарного анамнеза нет вообще. Поэтому прогнозирование течения ИМпST у подобных пациентов остается актуальной и не до конца решенной проблемой [76, 80].

В настоящее время активно обсуждается влияние полноты реваскуляризации на прогноз ИМпST [117]. Все больше исследователей склоняется к тому, что реваскуляризация всех критически суженных КА при многососудистом поражении у гемодинамически стабильных пациентов обоснована и безопасна в отношении развития MACE [16, 93, 115, 116, 157, 158], однако данный вопрос остается открытым [120, 129, 142]. При этом сведений о влиянии полной реваскуляризации на риск формирования ХСН на данный момент недостаточно. Кроме того, отсутствует простая и удобная методика описания состояния и полноты реваскуляризации КА с доказанной прогностической ценностью. Наиболее распространенная система оценки – SS [176] характеризуется низкой воспроизводимостью и сложностью при использовании врачами отличных от эндоваскулярной хирургии специальностей [171].

Тезис «время-миокард» является общеизвестным [17]. Обсуждение способов, позволяющих безопасно достичь эффективной реперфузии в кратчайшие сроки, на данный момент продолжается [110]. Несмотря на большое количество данных о преимуществе первичного РКВ перед другими вариантами реперфузии [60], вопрос обоснованности фармакоинвазивного подхода с целью сокращения времени «симптом-реперфузия» остается дискутируемым [67, 165]. Догоспитальная ТЛТ продолжает широко использоваться на территории РФ [79], хотя современные лечебные программы, например, европейская инициатива

«Stent for life» [7, 190], призывают отказаться от данного подхода в пользу первичного РКВ у всех больных. Влияние характера и сроков реперфузии на прогноз ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза целенаправленно не исследовалось.

Известно, что развитие ХСН во многом определяется ОНПМ, формирующегося в зависимости от различных вариантов проведения реперфузии, в том числе после РКВ. Величина ОНПМ может быть измерена с помощью определения пикового значения Tn в сыворотке крови [12, 64]. Данная методика доступна во многих клиниках, но некоторые аспекты ее выполнения остаются дискутабельными [183]. Продолжается обсуждение связи пиковых значений Tn с различными показателями и неблагоприятными исходами [33, 126, 182, 183, 185]. У пациентов без предшествующего коронарного анамнеза методика отдельно не изучалась.

Целью данной работы было создать современную прогностическую модель для поэтапной оценки риска развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, учитывающую влияние проводимых РКВ.

Для достижения поставленной цели были определены задачи, включающие: определение частоты развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, оценку роли различных показателей, как предикторов развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов, изучение влияния на формирование неблагоприятных исходов показателей, отражающих ангиографическую характеристику КА, а также особенности и итоги проводимых РКВ, создание на основе полученных данных прогностической модели для поэтапной оценки риска развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, валидацию полученной модели.

Для решения поставленных задач были обследованы 127 пациентов (90 мужчин и 37 женщин) с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза. Было проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное

исследование. Больных набирали методом сплошной выборки. В исследование не включали пациентов, имеющих онкологические заболевания, нарушения психики, либо сопутствующую жизнеугрожающую патологию. Средний возраст включенных в работу больных составил 59,8±13,6 лет.

При поступлении изучали наличие факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний. Каждому пациенту проводили ряд клинических, инструментальных и лабораторных исследований (включая определение класса ОСН, СКФ, уровней креатинина, глюкозы, МНМ, ЭКГ). Рассчитывали количество баллов по шкалам GRACE 2.0 [150] и TIMI risk score for STEMI [188].

Реперфузию проводили в соответствии с текущими рекомендациями [43, 81, 83, 85]. В случае выполнения СКГ / РКВ, состояние коронарного русла до и после эндоваскулярного вмешательства оценивали с помощью SS [176] и JS [103], рассчитывали индексы реваскуляризации – JS_ИР, SS_ИР [59]. По результатам выполнения ТЛТ и РКВ делали заключение об эффективности и сроках достижения реперфузии (время «симптом-реперфузия»).

В течение индексной госпитализации у пациентов оценивали ОНПМ с помощью определения пиковых значение МНМ. Максимальное значение TnI (MaxTnI) измеряли по оригинальной методике. Также, у каждого больного делали заключение о типе развившегося ИМ [68]. На 10-й день проводили 6МТХ, ЭхоКГ и повторное лабораторное исследование.

Пациентов наблюдали 12 месяцев, в течение которых фиксировали развитие MACE [84]. В конце периода наблюдения проводили 6МТХ, повторяли ЭхоКГ, оценивали уровень NT-proBNP, количество баллов по ШОКС, делали заключение о ФК ХСН. С целью оценки КЖ всех больных тестировали опросником EQ-5D-3L [96]. Отмечали достижение комбинированной конечной точки MACE / ХСН. Всего за 12 месяцев MACE / ХСН развили 86 (68%) больных, 41 (32%) пациент завершил исследование без неблагоприятных исходов.

По результатам исследования в зависимости от развития того или иного неблагоприятного исхода все пациенты были разделены на группы. В каждой

группе методами статистического одномерного анализа из всех исследованных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей были выделены предикторы развития данного неблагоприятного исхода. В качестве предикторов были определены как «классические» показатели (возраст, класс ОСН, СКФ и др.), так и ранее широко не использовавшиеся (MaxTnI, JS_ИР, время «симптом-реперфузия»). Наиболее статистически значимые предикторы были подвергнуты многомерному статистическому анализу, и на их основе создано 10 уравнений логистической регрессии (4 - 13), прогнозирующих развитие 10 неблагоприятных исходов ИМпST на разных этапах наблюдения. Каждое уравнение было оценено с помощью ROC-анализа, подтвердившего их качество (для всех уравнений AUC>0,80, p<0,0001). Также для каждого уравнения было рассчитано пороговое значение, превышение которого свидетельствовало о высоком риске развития негативного события. Полученные уравнения (4 - 13) были объединены в прогностическую модель поэтапной оценки риска развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза – «ПРО ST ОР». Одно из полученных уравнений логистической регрессии (13), оформлено, как изобретение «Способ прогнозирования развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST» (патент № 2649517 от 03.04.18, авторы Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Фомин И.В., Починка И.Г.) [66]. Также создана «Программа оценки риска развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017611564, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ – 06 февраля 2017 года, авторы Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Фомин И.В., Починка И.Г.) [57, 63].

Прогностическая ценность модели «ПРО ST ОР» была дополнительно проверена с помощью внешней валидации с зависимым формальным источником, внешней валидации с независимым формальным источником, перекрестной валидации. Проведенный анализ продемонстрировал корректное и точное прогнозирование со всеми наборами входных данных, что подтвердило высокую

прогностическую ценность полученной модели. При сравнении модели «ПРО ST ОР» (4, 5, 7) с известными прогностическими шкалами развития MACE (GRACE, TIMI risk score for STEMI) результаты были сопоставимы. В ряде случаев исследуемая модель продемонстрировала принципиальное преимущество, так как учитывала при построении прогноза ОНПМ и аспекты выполнения РКВ. Сравнение модели «ПРО ST ОР» (8, 12) со шкалой Killip и методиками оценки ОНПМ с помощью определения пиковых значений МНМ продемонстрировало, что прогностическая ценность полученной модели в отношении предсказания формирования ХСН была существенно выше.

В ходе проведения работы было выявлено, что группа пациентов ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза имеет ряд отличий от общей выборки больных, поступающих с данным диагнозом. Исследованные в работе пациенты были более молодыми (особенно мужчины), часто трудоспособными, позднее обращались за медицинской помощью, имели менее выраженное атеросклеротическое поражение, меньшую частоту развития MACE и высокий риск формирования ХСН (чаще СНсФВ и СНпФВ), демонстрировали относительно высокое КЖ на момент окончания наблюдения.

Проведенное исследование имело ряд отличительных особенностей. В течение периода наблюдения у включенных в работу пациентов оценивали не только развитие общепринятой конечной точки – MACE, но и отслеживали формирование ХСН и снижение КЖ.

Использованная методика определения MaxTnI адекватно отражала ОНПМ и обладала высокой прогностической ценностью в отношении предсказания формирования ХСН [73]. Значение MaxTnI достоверно коррелировало как с факторами, непосредственно определяющими ОНПМ на момент индексной госпитализации (JS_ИОА и время «симптом-реперфузия), так и с выраженностью ХСН через 12 месяцев после ИМпST и показателями, ее характеризующими (результат 6МТХ, ФВ ЛЖ, уровень NT-proBNP и др.).

Способ оценки состояния КА и полноты выполненной реваскуляризации с помощью JS_ИР также продемонстрировал высокую прогностическую ценность

[58]. Величина JS_ИР была предиктором как развития MACE, так и формирования ХСН [59]. Кроме того, JS_ИР коррелировал с показателями КЖ на момент окончания исследования. Существенным преимуществом данной методики была возможность ее применения у пациентов, которым РКВ или СКГ не проводилось вообще. В таких случаях значение индекса считали равным «0».

Также, в рамках состоявшегося исследования была оценена самостоятельная прогностическая значимость в отношении развития MACE, ХСН и снижения КЖ таких принципиальных характеристик реперфузии, как ее эффективность и сроки достижения (время «симптом-реперфузия»).

Все четыре описанных выше фактора риска развития неблагоприятных исходов ИМпST (MaxTnI, JS_ИР, достижение эффективной реперфузии, время «симптом-реперфузия») значительно влияли на изменение ФК ХСН от момента выписки из стационара и до окончания 12-месячного периода наблюдения. Таким образом, в ходе проведенного исследования установлена возможность использования MaxTnI, JS_ИР, времени «симптом-реперфузия» и ряда других предикторов развития неблагоприятных исходов для построения комплексного многоэтапного прогноза ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза.

Отдельно стоит отметить, что, хотя модель «ПРО ST ОР» создана и валидизирована на выборке пациентов без предшествующего коронарного анамнеза, принципы, лежащие в ее основе, универсальны для всех пациентов с ИМпST. В этой связи, модель потенциально может использоваться на общей выборке больных ИМпST после проведения соответствующей валидации.

ВЫВОДЫ

1. При развитии ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза госпитальная летальность составляет 10,2%, в течение 30 дней от кардиальных причин погибает 11,0% больных. В течение 12 месяцев после ИМпST смерть от кардиальных причин наступает у 14,2% пациентов, всего MACE развивается у 25% больных. На момент окончания 12-месячного периода наблюдения, среди выживших пациентов, ХСН II-IV ФК формируется в 62% случаев, ХСН III-IV ФК в 28%.

2. На момент поступления в стационар предикторами развития неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза являются: возраст, пол, класс ОСН, ЧСС, систолическое АД, фибрилляция желудочков, эффективность реперфузии, время «симптом-реперфузия», Q-образующий ИМ, JS_ИР, SS_ИР, уровень глюкозы, скорость оседания эритроцитов, уровень креатинина, СКФ. На момент выписки из стационара – MaxTnI, пик_АСАТ, СКФ, ФВ ЛЖ, ИНЛС ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ, поперечный размер левого предсердия.

3. Предложенный JS_ИР дает ангиографическую характеристику состояния КА, а также отражает полноту и эффективность РКВ, проведенного при ИМпST. У пациентов с ИМпST без коронарного анамнеза величина JS_ИР ассоциирована с развитием MACE и выраженностью ХСН, влияет на последующее изменение ФК ХСН и коррелирует с показателями КЖ в отдаленном периоде наблюдения.

4. Созданная и валидизированная модель «ПРО ST ОР» является высокоточным инструментом построения краткосрочного и долгосрочного прогноза на разных этапах лечения ИМпST у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза (AUC>0,80, p<0,0001). Модель учитывает влияние на прогноз проводимых РКВ (JS_ИР) и ряда других ключевых предикторов развития неблагоприятных исходов ИМпST (эффективность реперфузии, время «симптом-реперфузия», MaxTnI).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уточнения прогноза развития неблагоприятных исходов всем пациентам с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза необходимо оценивать ряд специальных показателей в дополнение к общепринятым. При поступлении в стационар следует отмечать эффективность и сроки проведения реперфузии (время «симптом-реперфузия»), по итогам реперфузии рассчитывать JS_ИР, при выписке определять уровень MaxTnI. Полученные показатели необходимо подставлять в прогностическую модель «ПРО ST ОР» и вычислять вероятность развития осложнений. В случае если результат расчета какого-либо логистического уравнения, входящего в модель «ПРО ST ОР», превысит пороговое значение, риск развития соответствующего неблагоприятного исхода следует считать высоким.

2. С целью упрощения построения прогноза с помощью модели «ПР OST ОР» следует использовать программу ЭВМ «Программа оценки риска развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017611564, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 06 февраля 2017 года, авторы Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Фомин И.В., Починка И.Г.) [57, 63]. Использование данной программы позволяет единожды ввести значения необходимых входных показателей и одномоментно рассчитать результат всех 10 уравнений, входящих в модель «ПРО ST ОР».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6МТХ – 6-минутный тест ходьбы

АД – артериальное давление

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДИ – доверительный интервал

ИАО – инфаркт-ответственная артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

КА – коронарная артерия

КЖ – качество жизни

КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

МНМ – маркеры некроза миокарда

ОНПМ – объем необратимо поврежденного миокарда

ОПП – острое повреждение почек

ОСН – острая сердечная недостаточность

пик_ – пиковое значение соответствующего МНМ

РКВ – рентгенэндоваскулярное коронарное вмешательство

СКГ – селективная коронароангиография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНнФВ – ХСН со сниженной ФВ

СНпФВ – ХСН с промежуточной ФВ

СНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТС – тромбоз стента

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЧСС – число сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

AUC – area under curve (площадь под кривой)

EQ-5D – EuroQol five dimensions questionnaire

GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events

JS – BCIS-1 Myocardial Jeopardy score

JS_общий – JS до выполнения РКВ

JS_ИОА – JS рассчитанный для ИОА

JS_ИР – индекс реваскуляризации рассчитанный на основании JS

JS_остаточный – JS после выполнения РКВ

logit (p) – переменная отклика уравнения логистической регрессии

M±SD – M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение

MACE – major adverse cardiac events (серьезные нежелательные кардиальные события)

MACE / ХСН – комбинированная конечная точка: развитие MACE и / или формирование клинически выраженной ХСН (II-IV ФК)

MaxTnI – максимальное значение TnI

Me [25; 75] – Me – медиана, 25 и 75 – нижний и верхний квартили

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида)

R – ранговый коэффициент корреляции Спирмена

ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

Se – sensitivity (чувствительность)

Sp – specificity (специфичность)

SS – SYNTAX Score

SS_общий – SS до выполнения РКВ

SS_ИОА – SS рассчитанный для ИОА

SS_ИР – индекс реваскуляризации рассчитанный на основании SS

SS_остаточный – SS после выполнения РКВ

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction (тромболизис при инфаркте миокарда), исследовательская группа

Tn – сердечный тропонин

TnI – сердечный тропонин I

TnT – сердечный тропонин T

TVR – target vessel revascularization (реваскуляризации целевого сосуда)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абусуев, А.А. Сравнительная оценка эффективности тромболитических препаратов у больных острым инфарктом миокарда / А.А. Абусуев, А.Ш. Асельдерова, Э.Ч. Османова // Глобальный научный потенциал. – 2015. – Т. 48, № 3. – С. 10–14.
2. Алексеенко, О.В. Гипергликемия при остром инфаркте миокарда: прогностическое значение, показания и подходы к коррекции / О.В. Алексеенко, В.М. Луфт, Е.Ю. Ковальчук // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 38–42.
3. Алекян, Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стаферов. – М. : ЛА Графикс, 2016. – 220 с.
4. Амирджанова, В.Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol - 5D (EQ-5D) / В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, № 3. – С. 69–76.
5. Аничкин, В.В. Причины стенокардии у больных с ангиографически нормальными или малоизмененными коронарными артериями / С.Ю. Гороховский, В.В. Аничкин // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – № 4 (18). – С. 95–99.
6. Бакалец, Н.Ф. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (обзор литературы) / Н.Ф. Бакалец // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3 (33). – С. 7–11.
7. Барбараш, О.Л. Европейская программа «Stent for Life»: предпосылки, история создания, основные цели и задачи / О.Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – № 1. – С. 10–18.
8. Березин, А.Е. Сердечные тропонины как маркеры тяжести миокардиальной дисфункции и неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью / А.Е. Березин // Украинский Медицинский Журнал. – 2013. – № 4 (96). – С. 102–127.

9. Березовская, Г.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры / Г.А. Березовская, В.И. Ганюков, М.А. Карпенко // Российский кардиологический журнал. – 2012, № 6 (98). – С. 91–95.
10. Боева, О.И. Структура личности и прогноз после перенесенного инфаркта миокарда / О.И. Боева // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 7. – С. 17–20.
11. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Учебное пособие для вузов / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с.
12. Верижникова, Л.Н. Биомаркеры в диагностике и прогнозе при остром коронарном синдроме / Л.Н. Верижникова, Л.В. Коваленко, И.А. Урванцева // Вестник СУРГУ. Медицина. – 2016. – № 2 (28). – С. 6–12.
13. Верин, В.В. Коллатеральный коронарный кровоток при атеросклерозе венечных артерий / В.В. Верин, С.М. Селютин, С.Н. Качалов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 121–126.
14. Визир, В.А. Кардиоренальный синдром / В.А. Визир, А.Е. Березин // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 19 (391). – С. 21–23.
15. Влияние сроков и способов реперфузии на ремоделирование миокарда у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О.А. Гальцова, В.В. Романенко, Т.Д. Тябут [и др.] // Здравоохранение (Минск). – 2016. – № 8. – С. 20–27.
16. Влияние сроков полной реваскуляризации на результаты лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла / Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков, В.А. Попов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 14–20.
17. Влияние сроков реперфузии миокарда на ближайший и отдаленный прогноз заболевания у больных ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМ-ST) / Д.Г. Иоселиани, И.Ю. Костянов, П.С. Васильев [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 33. – С. 22–33.

18. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 5. – С. 639–644.
19. Волгина, Г.В. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии / Г.В. Волгина, Н.Л. Козловская, Д.Ю. Щекочихин // nonr.ru [Электронный ресурс] / Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. – 2015. – URL: http://nonr.ru/?page_id=3178 (дата обращения: 27.04.2017).
20. Галявич, А.С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности сегодня / А.С. Галявич // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 12. – С. 867–873.
21. Ганюков, В.И. «Stent for Life» Siberia. История. Задачи. План действий на 2013 год / В.И. Ганюков, А.В. Протопопов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – №1. – С. 35–39.
22. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю.А. Данилова ; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
23. Диагностика кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа с подострой стадией инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Бушуева, С.Н. Ботова, И.Г. Починка [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т.8, № 2. – С. 53–58.
24. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 г. // who.int [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – 2014. – URL: http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/ru/ (дата обращения: 04.05.2017).
25. Зволинская, Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / Е.Ю. Зволинская, А.А. Александров // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 8. – С. 37–47.
26. Здравоохранение в России. 2017 : Стат.сб. / Росстат. – М., 2015. – 170 с.

27. Зенин, В.В. Общие адаптационные реакции и некоторые показатели системного воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией в зависимости от уровня эритропоэтина / В.В. Зенин // Современная медицина: актуальные вопросыю – 2014. – № 30. – С. 30–36.
28. Значение картирования поверхности сердца при многососудистом поражении коронарных сосудов / Б.И. Загидуллин, Р.Р. Хафизов, Ш.З. Загидуллин [и др.] Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5–2. – С. 295–299.
29. Исследование неинвазивных критериев эффективности тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда / О.М. Лапин, В.Ю. Мишланов, Л.И. Сыромятникова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 509.
30. Ишемическое посткондиционирование / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Т.Д. Бахтеева [и др.] // Вестник Харьковского Национального Университета им. В.Н. Каразина. Серия медицина. – 2011. – № 22 (975). – С. 68–74.
31. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 1–164.
32. Копица, Н.П. Возможности использования шкалы GRACE для оценки течения острого периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Н.П. Копица, О.В. Дегтярева, О.В. Петюнина // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : сб. ст. / Ивановская гос. мед. акад. – Иваново, 2015. – С. 119–120.
33. Крикунова, О.В. Диагностическое и прогностическое значение тропонина, мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка при остром коронарном синдроме : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.06. / О.В. Крикунова ; МГМСУ. – М., 2009. – 24 с.

34. Кром, И.Л. Современные подходы к оценке качества жизни больных ишемической болезнью сердца / И.Л. Кром, Е.С. Балева // Modern medicine and pharmaceutics: actual problems and prospects of development : сб. ст. / Под ред. В.В. Павлов. – Лондон. : Изд-во Международная академия наук и высшего образования, 2012. – С. 69–71.

35. Крылов, А.Л. Проблема рестеноза внутри стентов с антипролиферативным покрытием / А.Л. Крылов, Л.Н. Маслов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 45–52.

36. Крючков, Д.В. Первичный и повторный инфаркт миокарда: различия в отдаленной выживаемости пациентов // Д.В. Крючков, Г.В. Артамонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 3. – С. 47–52.

37. Кужелева, Е.А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов / Е.А. Кужелева, К.Н. Борель, А.А. Гарганеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 291–295.

38. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масенко [и др.]. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.

39. Механические осложнения острого инфаркта миокарда / Н.П. Копица, А.Н. Аболмасов, Е.И. Литвин [и др.] // Украинский терапевтический журнал. – 2013. – № 1. – С. 108–113.

40. Морфологическое состояние левого желудочка в зависимости от степени нарушения локальной сократимости у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией / Ю.В. Роговская, Е.Н. Павлюкова, Ю.М. Падеров [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 30–53.

41. Московцева, Н.И. Риски развития неблагоприятных исходов после впервые перенесенного инфаркта миокарда / Н.И. Московцева, В.А. Ревтова, О.В. Миронычев // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 6 (125). – С. 90–94.

42. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.

43. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ / М.Я. Руда, С.П. Голицын, Н.А. Грацианский Н.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8. – Приложение 1. – С. 415–500.

44. Неотложные операции при осложненных формах ИБС: постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки / А.Л. Максимов, П.Н. Кордатов, М.В. Рязанов [и др.] // Медведев, А.П. Неотложная кардиохирургия: актуальные и нерешенные вопросы / А.П. Медведев, В.В. Пичугин. – Н.Новгород.: Изд-во. Ремедиум Приволжье, 2015. – Гл. 10. – С. 338–367.

45. Оганов, Р.Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 3–7.

46. Особенности вазоспастических инфарктов миокарда (кардиомиопатии Тако-Тсубо) / Ю.С. Титков, Н.Ю. Семиголовский, А.Ю. Титков // Клиническая больница. – 2013. – № 1 (4). – С. 150–151.

47. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014 / В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Е.И. Асташкин [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 5(86). – С. 321–336.

48. Отдаленный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда / Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, Е.В. Рулева [и др.] // Лечебное дело. – 2005. – № 2. – С. 56–63.

49. Оценка риска при остром коронарном синдроме / О.В. Мальцева, З.М. Сафиуллина, О.М. Рейтблат [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №12 (104). – С. 14–19.

50. Ощепкова, Е.В. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. / Е.В. Ощепкова, Ю.Е. Ефремова, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 4–10.

51. Пат. 2167607 Российская Федерация, МПК7 А 61 В 8/00, А 61 В 8/02, А 61 В 8/14. Способ прогнозирования развития сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, Нифонтов Е.М [и др.] ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. № 2000104816/14 ; заявл. 29.02.00 ; опубл. 27.05.01, Бюл. № 11. 5 с.

52. Полторак, В.В. Феномен ишемического прекондиционирования: эффект глюкозного дисбаланса и антидиабетической терапии // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – Т. 50, № 2. – С. 68–74.

53. Применение теста шестиминутной ходьбы в медикосоциальной экспертизе / И.И. Заболотных, Р.К. Кантемирова, И.С, Ишутина [и др.] // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2013. – № 2. – С. 53–58.

54. Причины тромбозов стентов коронарных артерий / В.И. Ганюков, А.А. Шилов, Н.С. Бохан [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. – № 27–28. – С. 29–34.

55. Проблемы и перспективы развития высокотехнологичной кардиологии в России / В.В. Ивантер, Д.Г. Иоселиани, М.Ю. Ксенофонтов [и др.] // Проблемы прогнозирования. – 2009. – Т. 117, № 6. – С. 70–85.

56. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения / М.В. Зыков, В.В. Кашталап, Д.С. Зыкова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4–1. – С. 41–46.

57. ПРОгностическая модель поэтапной оценки риска развития ранних и отдаленных неблагоприятных исходов ИМпST у пациентов без

предшествующего кОРонарного анамнеза (ПРО ST ОР) // interventionalradiology.ru [Электронный ресурс] / Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО "Городская клиническая больница №13 Автозаводского района" Нижний Новгород. – 2017. – URL: http://interventionalradiology.ru/classifications/ classification-coronary-arteries/96-classification-prostor.html (дата обращения: 27.04.2017).

58. Прогностическая ценность шкал Myocardial Jeopardy Score и Syntax Score в отношении исходов чрезкожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.А. Фролов, Е.Г. Шарабрин, И.В. Фомин [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 4 (44). – С. 127–130.

59. Прогностическое значение индекса реваскуляризации при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / А.А. Фролов, Е.Г. Шарабрин, И.В. Фомин [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3 (14). – С. 57–64.

60. Программа Stent for Life в России (история, цели и задачи) / В.И. Ганюков, А.В. Протопопов, А.Л. Башкирева // Эндоваскулярная хирургия. – 2016. – № 2. – С. 22–29.

61. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации-данные ЭПОХА–ХСН (часть 2) / Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3 (37). – С. 3–7.

62. Результаты различных стратегий первичного чрескожного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX / Р.С.Тарасов, В.И. Ганюков, О.Л. Барабаш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 19–24.

63. Свидетельство 2017611564. «Программа оценки риска развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда у пациентов без предшествующего коронарного анамнеза» : программа для ЭВМ / А.А. Фролов, Е.Г. Шарабрин, И.В. Фомин [и др.] (RU) ; правообладатель ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. – № 2017611564 ; заявл. 13.12.16 ; опубл. 06.02.17, Бюл. № 2. – 1с.

64. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчикб Н.Н. Нестерова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 52–59.

65. Современный подход к стратификации риска у больных с острым коронарным синдромом / Я.П. Довгалевский, Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 37–45.

66. Способ прогнозирования развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST : пат. 2649517 Рос. Федерация : МПК51 А 61 В 5/00 / А.А. Фролов, Е.Г. Шарабрин, И.В. Фомин, И.Г. Починка (RU) ; правообладатель ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. – № 2017112174; заявл. 10.04.17 ; опубл. 03.04.18, Бюл. № 10. – 11с.

67. Сулимов, В.А. Тромболизис или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) / В.А. Сулимов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 640–649.

68. Третье универсальное определение инфаркта миокарда : пер. с англ. / К. Тюгесен, Дж.С. Альперт, С. Аллан [и др.]; под ред. Н.А. Кочергина, А.М. Кочергиной // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2(100). – Приложение 1. – С. 1–16.

69. Труханова, И.Г. Опыт применения проурокиназы рекомбинантной на догоспитальном этапе у больных острым коронарным синдромом / И.Г.

Труханова // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 60–65.

70. Умеренное и тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX как предиктор осложнений госпитального этапа у пациентов с инфарктом миокарда после эндоваскулярного лечения / И.А. Урванцева, К.Ю. Николаев, Е.В. Милованова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3 (119). – С. 89–92.

71. Фомин, И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? / И.В. Фомин // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 120–123.

72. Фомин, И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.] // Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Гл. 1. – С. 7–77.

73. Фролов, А.А. Измерение пикового уровня сердечного тропонина I при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, как способ оценки объема необратимо поврежденного миокарда в эпоху реперфузии / А.А. Фролов // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4 (15). – С. 18–23.

74. Фролов, А.А. Описание двух клинических случаев инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, развившихся на фоне синдрома Мэллори-Вейса / А.А. Фролов, Е.Г. Шарабрин, А.Г. Савенков // Хирург. – 2016. – № 7. – С. 22–26.

75. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / А.А. Халафян. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

76. Шаленкова, М.А. Ишемическая болезнь сердца: новое в диагностике, прогнозировании и лечении / М.А. Шаленкова. – Н. Новгород. : Издательство «Пламя», 2012. – 176 с.

77. Шахнович, П.Г. Снижение риска геморрагических осложнений у больных с острым инфарктом миокарда / П.Г. Шахнович, Н.Н. Рыжман, Д.В.

Черкашин // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 195–198.

78. Эмбологенный инфаркт миокарда: взгляд эндоваскулярного хирурга / А.А. Фролов, Е.Г. Шарабрин, А.Г. Савенков [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2 (9). –С. 54–58.

79. Эрлих, А.Д. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 16–24.

80. Эрлих, А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД) / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2010. – Т. 50, №10. – С. 11–16.

81. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention / G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 23. – P. 574–651.

82. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 28, № 16. – P. 240–327.

83. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction / P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 78–140.

84. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials / K.A. Hicks, J.E. Tcheng, B. Bozkurt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 66, № 4. – P. 403–469.

85. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 517–592.

86. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction / G.N. Levine,

E.R. Bates, J.C. Blankenship [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 67, № 10. – P. 1235–1250.

87. 2016 ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndromes / M.R. Patel, J.H. Calhoon, G.J. Dehmer [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 69, № 5. – P. 570–591.

88. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease / G.N. Levine, E.R. Bates, J.A. Bittl [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68, № 10. – P. 1243–1275.

89. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134, № 13. – P. 282 – 293.

90. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 891–975.

91. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS / M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 39, № 3. – P. 213–260.

92. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 39, № 2. – P. 119–177.

93. 2018 ESC / EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // academic.oup.com [Electronic resource] / Oxford University Press. – 2018. – URL: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehy394/5079120 (date accessed: 27.08.2018).

94. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604–612.

95. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomized, controlled, non-inferiority trial / P.C. Smits, S. Hofma, M. Togni [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9867. – Vol. 651–660.

96. About EQ-5D // euroqol.org [Electronic resource] / EuroQol Research Foundation. – 2015. – URL: http://www.euroqol.org/about-eq-5d/how-to-use-eq-5d.html (date accessed: 27.04.2017).

97. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II / V. Farooq, D. Klaveren, E.W. Steyerberg [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9867. – P. 639–650.

98. Angiographic estimates of myocardium at risk during acute myocardial infarction: validation study using cardiac magnetic resonance imaging / J.T. Ortiz-Perez, S.N. Meyers, D.C. Lee [et al.] // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, № 14. – P. 1750–1758.

99. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome / R. Mehran, G. Dangas, A.S. Abizaid [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 18. – P. 1872–1878.

100. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 993–1004.

101. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts / V. Fuster, P.R. Moreno, Z.A. Fayad [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 937–954.

102. Baseline and Residual SYNTAX score in predicting outcomes after acute infarct angioplasty / Y. Singbal, M. Fryer, P. Garrahy [et al.] // EuroIntervention. – 2016. – Vol. 12, № 16. – P. 1995–2000.

103. Beijk, M.A. Treatment of coronary artery bypass graft failure / M.A. Beijk, R.E. Harskamp // Wilbert, S.A. Artery Bypass / S.A. Wilbert. – Rijeka.: Publ. InTech, 2013. – Ch. 13. – P. 193–238.
104. Bioresorbable scaffold: the emerging reality and future directions / Y. Sotomi, Y. Onuma, C. Collet [et al.] // Circulation Research. – 2017. – Vol. 120, № 8. – P. 1341–1352.
105. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial / R.C. Becker, J.P. Bassand, A. Budaj [et al.] // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32, № 23. – P. 2933–2944.
106. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis / P. Porapakkham, P. Porapakkham, H. Zimmet [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 170, № 6. – P. 507–514.
107. Byrne, R.A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig lecture ESC 2014 / R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36, № 47. – P. 3320–3331.
108. Cardiacresynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure / M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer [et al.] // New England of Journal Medicine. – 2004. – Vol. 350, № 21. – P. 2140–2150.
109. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // European Heart Journal. – 2016. Vol. 37, № 42. – P. 3232–3245.
110. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment elevation myocardial infarction / M.D. Miedema, M.C. Newell, S. Duval [et al.] // Circulation. – 2011. Vol. 124, № 15. – P. 1636–1644.
111. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions / D.E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 17. – P. 2344–2351.
112. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials / A.J.

Nordmann, P. Hengstler, T. Harr [et al.] // American Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 116, № 4. – P. 253–262.

113. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure / J.C. Kelder, M.J. Cramer, W.M. Verweij [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 729–734.
114. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up / E. Bonnefoy, P.G. Steg, F. Boutitie [et al.] // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30, № 13. – P. 1598–1606.
115. Complete revascularization in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomized controlled trials / M. Kowalewski, V. Schulze, S. Berti [et al.] // Heart. – 2015. – Vol. 101, № 16. – P. 1309–1317.
116. Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3–PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial / T. Engstrom, H. Kelbaek, S. Helqvist [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386, № 9994. – P. 665–671.
117. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / K.R. Bainey, S.R. Mehta, T. Lai [et al.] // American Heart Journal. – 2014. – Vol. 167, № 1. – P. 1–14.
118. Completeness of revascularization predicts mortality following percutaneous coronary intervention: utility of the BCIS-1 Jeopardy Score / K. de Silva, G. Morton, P. Sicard [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. A24.
119. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial / F.W. Mohr, M.C. Morice, A.P. Kappetein [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9867. – P. 629–638.

120. Design and rationale of the COMPARE-ACUTE trial: Fractional flow reserve-guided primary multivessel percutaneous coronary intervention to improve guideline indexed actual standard of care for treatment of ST-elevation myocardial infarction in patients with multivessel coronary disease / P.C. Smits, A. Assaf, G. Richardt [et al.] // American Heart Journal. – 2017. – Vol. 186. – P. 21–28.
121. Determinants of myocardial salvage during acute myocardial infarction. Evaluation with a combined angiographic and CMR myocardial salvage index / T.J. Ortiz-Perez, D.C. Lee, S.N. Meyers [et al.] // Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. – 2010. – Vol. 3, № 5. – P. 491–500.
122. Differential impact of incomplete revascularization as assessed by residual SYNTAX score on long-term mortality in patients with STEMI versus NSTEMI: a propensity-matched analysis (Meeting Abstract) / D.G. Milasinovic, V.M. Dedovic, A.D. Milosevic [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. 820–820.
123. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease / K.H. Bonaa, J. Mannsverk, R. Wiseth [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375, № 13. – P. 1242–1252.
124. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction) / E. Bohmer, P. Hoffmann, M. Abdelnoor [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 2. – P. 102–110.
125. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9753. – P. 1670–1681.

126. Enzyme estimates of infarct size correlate with functional and clinical outcomes in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction / A.T. Turer, K.W. Mahaffey, D. Gallup [et al.] // Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine. – 2005. – Vol. 6, № 12. – P. 1–11.
127. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 / N.I. Nikolaoua, H-R. Arntzb, A. Bellouc [et al.] // Resuscitation. – 2015. – Vol. 95. – P. 264–277.
128. Farooq, V. Utilizing risk scores in determining the optimal revascularization strategy for complex coronary artery disease / V. Farooq, S. Brugaletta, P.W. Serruys // Current Cardiology Reports. – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 415–423.
129. Ffr-gUidance for compLete Non-cuLprit REVASCularization (FULL REVASC) / F. Bohm, S. James, A. Ruck [et al.] // ClinicalTrials.gov [Electronic resource] / National Institutes of Health. – 2016. – URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02862119 (date accessed: 27.04.2017).
130. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen , J.S. Alpert, A.C. Jaffe [et al.] // academic.oup.com [Electronic resource] / Oxford University Press. – 2018. – URL: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehy462 /5079081 (date accessed: 27.08.2018).
131. Heart disease and stroke statistics – 2017 Update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 10. – P. 146–603.
132. Hosmer, D.W., Jr. Applied logistic regression, 3rd edition / D.W. Hosmer, Jr., S. Lemeshow, R.X. Sturdivant. – New Jersey.: Publ. John Wiley & Sons, 2013. – 528 p.
133. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry) / K. Kalla, G. Christ, R. Karnik [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 20. – P. 2398–2405.
134. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals / X. Zeng, G.M. McMahon, S.M. Brunelli [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 12–20.

135. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for ,12 h vs. 12–72 h / M. Busk, A. Kaltoft, S.S. Nielsen [et al.] // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30, № 11. – P. 1322–1330.

136. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets / B. van Hout, M.F. Janssen, Y.S. Feng [et al.] // Value in Health. – 2012. – Vol. 15, № 5. – P. 708–715.

137. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomized, open-label trial / H. Thiele, U. Zeymer, F.J. Neumann [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9905. – P. 1638–1645.

138. Iwanaga, Y. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers – an integrated viewpoint // Y. Iwanaga, S. Miyazaki // Circulation. – 2010. – Vol. 74, № 7. – P. 1274–1282.

139. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J.A. Kellum, P. Aspelin, R.S. Barsoum [et al.] // Kidney International Supplements. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 1–138.

140. Late consequences of acute coronary syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) follow-up / S.M. Alnasser, W. Huang, J.M. Gore [et al.] // American Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 128, № 7. – P. 766–775.

141. Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials / C. Acquadro, K. Conway, A. Hareendran [et al.] // Value in Health. – 2008. – Vol. 11, № 3. – P. 509–521.

142. Mehta, S. Complete vs culprit-only revascularization to treat multi-vessel disease after primary PCI for STEMI (COMPLETE) / S. Mehta // ClinicalTrials.gov [Electronic resource] / National Institutes of Health. – 2012. – URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01740479 (date accessed: 27.04.2017).

143. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-7 / D.M. Eddy, W. Hollingworth, J.J. Caro [et al.] // Value in Health. – 2012. – Vol. 15, № 6. – P. 843–850.
144. Mueller, C. Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin / C. Mueller // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. – 2008. – Vol. 5, № 11. – P. 680–681.
145. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo [et al.] // New England of Journal Medicine. – 2007. – Vol. 356, № 15. – P. 1503–1516.
146. PAMI risk score for mortality prediction in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty / S. B. Baptista, P. F. Abreu, J. R. Loureiro [et al.] // Revista Portuguesa de Cardiologia.– 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 683–693.
147. Pampel, F.C. Logistic regression: a primer / F.C. Pampel // Sage University Papers Series on Quantitative Applications in the Social Sciences. – 2000. – Vol. 7, № 132. – 88 p.
148. Patient with atrial fibrillation and myocardial infarction due to coronary artery embolism treated with thrombus aspiration / W. Zasada, S. Bartus, T. Krolikowski [et al.] // Kardiologia Polska. – 2013. – Vol. 71, № 1. – P. 99–101.
149. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock / H. Thiele, I. Akin, M. Sandri [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 25. – P.2 419–2432.
150. Performance of the GRACE Risk Score 2.0 simplified algorithm for predicting 1-year death after hospitalization for an acute coronary syndrome in a contemporary multiracial cohort / W. Huang, G. FitzGerald, R.J. Goldberg [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 118, № 8. – P. 1105–1110.
151. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial / G. Montalescot, S.D. Wiviott, E. Braunwald [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9665. – P. 723–731.

152. Prediction of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in older adults: results from the National Cardiovascular Data Registry / W.S. Weintraub, M.V. Grau-Sepulveda, J.M. Weiss [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 12. – P. 1501–1510.
153. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45, № 9. – P. 1397–1405.
154. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction due to coronary artery embolism / T. Shibata, K. Kawakami, T. Noguchi [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132, № 4. – P. 241–250.
155. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicenter trial / M. Valgimigli, A. Gagnor, P. Calabro [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9986. – P. 2465–2476.
156. Rajappa, M. Biomarkers of cardiac injury: an update / M. Rajappa, A. Sharma // Angiology. – 2005. – Vol. 56, № 6. – P. 677–691.
157. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial / A.H. Gershlick, J.N. Khan, D.J. Kelly [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65, № 10. – P. 963–972.
158. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction / D.S. Wald, J.K. Morris, N.J. Wald [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, № 12. – P. 1115–1123.
159. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy / S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf [et al.] // New England of Journal Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 14. – P. 1389–1398.
160. Reasonable incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention: the SYNTAX Revascularization Index / P. Genereux, C.M.

Campos, M. Yadav [et al.] // EuroIntervention. – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 634–642.

161. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure / D.I. Paterson, E. O'Meara, B.J. Chow [et al.] // Current Opinion in Cardiology. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 132–143.

162. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // European Journal of Echocardiography. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 79–108.

163. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, H. Katus [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, № 18. – P. 2197–2204.

164. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries / S.D. Kristensen, K.G. Laut, J. Fajadet [et al.] // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 29. – P. 1957–1970.

165. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? / A.H. Gershlick, A.P. Banning, A. Myat [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9892. – P. 624–632.

166. Rezkalla, S.H. Preconditioning in humans / S.H. Rezkalla, R.A. Kloner // Heart Failure Reviews. – 2007. – Vol. 1, № 3–4. – P. 201–206.

167. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony / M. Ranucci, S. Castelvecchio, L. Menicanti [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 24. – P. 3053–3061.

168. Role of biomarkers for risk stratification in the tailored follow-up of heart failure patients / N. Aspromonte, G. di Tano, R. Latini [et al.] // Giornale Italiano di Cardiologia. – 2010. – Vol. 11, № 5 (Suppl. 2). – P. 17–23.

169. Standardization of cardiac troponin I assays: round Robin of ten candidate reference materials / R.H. Christenson, S.H. Duh, F.S. Apple [et al.] // Clinical Chemistry. – 2001. – Vol. 43, № 3. – P. 431–437.

170. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a

substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial / C. Girasis, S. Garg, L. Raber [et al.] // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32, № 24. – P. 3115–3127.

171. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements / P. Genereux, T. Palmerini, A. Caixeta [et al.] // Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2011. – Vol. 4, № 6. – P. 553–561.
172. The balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1): rationale and design / D. Perera, R. Stables, J. Booth [et al.] // American Heart Journal. – 2009. – Vol 158, № 6. – P. 910–916.
173. The MI SYNTAX score for risk stratification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for treatment of acute myocardial infarction: a substudy of the COMFORTABLE AMI trial / M. Magro, L. Raber, D. Heg [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 175, № 2. – P. 314–322.
174. The Quantification of Infarct Size / J. R. Gibbons, U.S. Valeti, P.A. Araoz [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44, № 8. – P. 1533–1542.
175. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure / W.C. Levy, D. Mozaffarian, D.T. Linker [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 11. – P. 1424–1433.
176. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase / A.T. Ong, P.W. Serruys, F.W. Mohr [et al.] // American Heart Journal. – 2006. – Vol. 151, № 6. – P. 1194–1204.
177. Thomas, J.L. Current state of ST-segment myocardial infarction: evidence-based therapies and optimal patient outcomes in advanced systems of care / J.L. Thomas, W.J. French // Cardiology Clinics. – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 371–385.

178. Thrombus grading for coronary interventions. The role of contemporary classifications // O. Topaz, A. Topaz, O. Kristine // Journal of Interventional Cardiology. – 2011. – Vol. 3, № 6. – P. 705–712.

179. Ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with pharmacological thrombolysis (TREAT) / O. Berwanger, H.P. Guimaraes, L.S. Piegas [et al.] // ClinicalTrials.gov [Electronic resource] / National Institutes of Health. – 2014. – URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298088 (date accessed: 27.04.2017).

180. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STelevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis / P.G. Steg, S. James, R.A. Harrington [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 21. – P. 2131–2141.

181. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications / R.D. Kociol, P.S. Pang, M. Gheorghiade [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56, № 14. – P. 1071–1078.

182. Troponin I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction / J.F. Younger, S. Plein, J. Barth [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 12. – P. 1547–1551.

183. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size / M. Licka, R. Zimmermann, J. Zehelein [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 87, № 6. – P. 520–524.

184. Twelve or 30 month of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents / L. Mauri, D.J. Fereiakes, R.W. Yeh [et al.] // New England of Journal Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 23. – P. 2155–2166.

185. Usefulness of peak troponin-T to predict infarct size and long-term outcome in patients with first acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention / A.K. Hassan, S.C. Bergheanu, H. Hasan-Ali [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2009. – Vol. 103, № 6. – P. 779–784.

186. Validation of the SYNTAX revascularization index to quantify reasonable level of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention / P. Genereux, C.M. Campos, V. Farooq [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 116, № 2. – P. 174–186.

187. Validation of three myocardial jeopardy scores in a population-based cardiac catheterization cohort / M.M. Graham, P.D. Faris, W.A. Ghali [et al.] // American Heart Journal. – 2001. – Vol.142, № 2. – P. 254–261.

188. Validation of TIMI risk score for STEMI / D.S. Silveira, C.P. Jaeger, L. Hatschbach [et al.] // International Journal of Cardiovascular Sciences. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 189–197.

189. Vavalle, P.J. Impact of Bleeding Complications on Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions / P. J. Vavalle, S.V. Rao // Journal of Interventional Cardiology. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 51–62.

190. Widimsky, P. Stent for Life: how this initiative began? / P. Widimsky, W. Wijns, Z. Kaifoszova // EuroIntervention. – 2012. – Vol. 8. – Sup. P. – P. 8–10.

191. Wince, W.B. Contemporary cardiovascular imaging methods for the assessment of at-risk myocardium / W.B. Wince, P. Suranyi, U.J. Schoepf // Journal of the American Heart Association. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 473.

192. Yehuda, O-B. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium bleeding definition / O-B. Yehuda, B. Redfors // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67, № 18. – P. 2145–2147.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

РАЗРЕШЕНИЯ

Организатор и координатор
Российского регистра
острого коронарного синдрома
«РЕКОРД-3»
д.м.н. Эрлих А.Д.

Настоящим разрешаю врачу специалисту рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района» города Нижнего Новгорода Фролову А.А. использовать базу Российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3» для валидизации предложенной им прогностической модели в рамках диссертационной работы на соискание степени кандидата медицинских наук.

21.02.2017 (Эрлих А.Д.)

Рисунок А.1 – Разрешение на использование базы Российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3».