

На правах рукописи

Миронова Ольга Юрьевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНФАРКТА
МИОКАРДА, РАЗВИВШЕГОСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕНИЯ
ПЛАНОВОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СО
СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.05-кардиология

14.01.13-лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Москва

2015 год

Работа выполнена в отделе неотложной кардиологии и отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Руда Михаил Яковлевич

доктор медицинских наук, профессор

Самко Анатолий Николаевич

Официальные оппоненты:

Академии РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Мартынов Анатолий Иванович

доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова» МЗ РФ

Кондрашин Сергей Алексеевич

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015 г. в 13.30 на заседании диссертационного совета Д208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

к.м.н.

Полевая Т. Ю.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

В последние годы для реваскуляризации коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) всё чаще прибегают к проведению транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБКА). Эта тенденция наблюдается во всех странах мира, включая Россию. Так, по данным Бокерия Л. А. и соавт., количество таких вмешательств в России в 2012 году выросло по сравнению с 2010 годом на 45,8% и составило 531 на 1 млн. жителей.

К сожалению, в ряде случаев проведение ТБКА приводит к развитию осложнений, в том числе ишемии и ишемического некроза миокарда, который при увеличении концентрации сердечных тропонинов в крови в 5 раз, и соответствующей клинической картине, классифицируется как инфаркт миокарда (ИМ) 4а типа. Если ТБКА приводит к менее выраженному увеличению концентрации сердечных тропонинов или не сопровождается характерными клиническими симптомами или соответствующими данными инструментальных методов, то говорят о повреждении миокарда.

Исследований, посвященных изучению ИМ 4а типа, мало. Недостаточно изученными остаются не только клиническая и прогностическая значимость этого осложнения, но – если говорить о российской популяции – даже его реальная частота.

В свете описанных выше сведений, важными представляются уточнение клинической и прогностической значимости инфаркта миокарда типа 4а, его частоты в российской популяции, выявление предикторов его развития, определение наиболее информативных методов своевременной диагностики и критерии установки диагноза (в частности, уровни и виды используемых биохимических маркеров), а также возможные пути и механизмы его предотвращения.

Цель исследования:

Изучить клиническую и прогностическую значимость ИМ 4а типа и повреждения миокарда при плановой ТБКА у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Задачи исследования:

1. Изучить частоту повреждения миокарда и ИМ 4а типа и факторы риска его развития.
2. Изучить факторы риска развития повреждения миокарда и ИМ 4а типа при проведении ангиопластики у больных ХИБС.
3. Изучить влияние повреждения миокарда и ИМ 4а типа на течение заболевания и его однолетний прогноз.
4. Изучить влияние некоторых технических особенностей процедуры ТБКА, сопутствующих заболеваний, демографических показателей и морфологической характеристики атеросклеротических бляшек на частоту развития повреждения миокарда и ИМ 4а типа, а также на течение и прогноз заболевания.

Научная новизна

Определена частота развития ИМ 4а типа и повреждения миокарда вследствие ТБКА у больных со стабильной ИБС в российской популяции. Выяснено значение некоторых факторов, сопутствующих основному заболеванию (наличия сахарного диабета 2 типа, состояния функции почек, анатомических особенностей атеросклеротической бляшки, которая подвергается непосредственному воздействию и пр.), демографических факторов, а также осложнений в процессе проведения ТБКА (закрытие боковых

ветвей, феномен “no-reflow”, транзиторного закрытия сосуда, диссекции, дистальной эмболии) на течение заболевания и его прогноз.

Практическая значимость

Определена группа пациентов с наиболее высоким риском развития перипроцедурного повреждения миокарда, а также локализация поражений, требующая особой осторожности.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы клинических отделов НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Апробация диссертации состоялась 29 декабря 2014 г. на межотделенческой конференции НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 4 статьи (в журналах, рекомендуемых ВАК). Материалы диссертации были представлены на следующих конгрессах: Acute Cardiac Care Congress 2013, Madrid, 2013; EuroPCR 2015, Paris, 2015.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, выводов, практических

рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 127 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 28 таблиц и 28 рисунков.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 183 человека со стабильной ИБС, находившиеся на стационарном лечении в клинических отделениях НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), у 178 человек имелись данные о маркерах повреждения миокарда в полном объеме как до, так и после вмешательства. Скринингу были подвергнуты 281 человек с показаниями для проведения коронароангиографии (КАГ) с возможным ЧКВ. У 98 больных перехода из КАГ в ангиопластику не было либо в связи с отсутствием показаний, либо по причине тяжести поражения коронарного русла, либо из-за технической невозможности проведения вмешательства.

ИМ 4а типа определялся в случае подъема уровня тропонина выше 3 верхних границ нормы (ВГН) у пациентов с нормальными исходными значениями или при подъеме тропонина более чем на 20% в случае исходно повышенных значений тропонина при их стабильном или снижающемся уровне. Кроме того, необходимыми для постановки диагноза являлись либо клинические признаки ишемии миокарда, либо вновь выявленные изменения ЭКГ ишемического характера или вновь появившаяся блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), либо ангиографические признаки закрытия коронарной артерии или крупной ее ветви либо признаки эмболии или “slow-flow/no-flow”, либо признаки потери жизнеспособного миокарда (по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ)) или нарушения локальной сократимости по данным инструментальных методик.

Учитывая небольшой объем выборки, за основу была взята классификация 2007 года. К повреждению миокарда относили случаи подъема тропонина выше 1 ВГН, но менее 3 ВГН.

Критерии включения в исследование

1. Мужчины и женщины 18-80 лет, больные ИБС, которым показано проведение ТБКА.
2. Нормальный (или стабильный) уровень сердечных тропонинов перед проведением ТБКА.
3. Согласие больного на участие в исследовании и последующее наблюдение в течение 1 года.

Критерии исключения из исследования:

1. Острый коронарный синдром (ОКС) в течение предшествующих 6 месяцев.
2. Реваскуляризация коронарных артерий в течение предшествующих 6 месяцев.
3. Тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз: хроническая почечная (креатинин > 200 мкмоль/л) и/или печеночная недостаточность (АЛТ > 200 ЕД/л), злокачественные новообразования и т.д.
4. Противопоказания к проведению инвазивных обследований и методов лечения.
5. Нежелание больного участвовать в исследовании.

Всем больным, имеющим показания для проведения КАГ с возможной ангиопластикой коронарных артерий, проводились общеклиническое обследование, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ) до вмешательства, определялись показатели общего, биохимического анализа крови, коагулограммы, в частности, исходные уровни тропонина I, МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК), общей креатинфосфокиназы (КК), креатинина, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и натрийуретического пептида типа В (BNP). Части пациентов

(17 больным, которым было выполнено ЧКВ, и 14 – без показаний для проведения ЧКВ) была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий.

После проведения ЧКВ при отсутствии клинических и ангиографических осложнений вмешательства, ЭХО-КГ повторно не проводилось. Всем больным определялись уровни тропонина I, КК, МВ-КК, креатинина на следующие сутки после вмешательства. В случае развития осложнений процедуры (ангинозных болей во время вмешательства, появление новых изменений ЭКГ, закрытие боковой ветви, диссекция, тромбоз, “no-reflow”) повторно проводилась ЭХО-КГ, МРТ сердца.

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 1. В связи с тем, что в работе проводилось деление больных на подгруппы по нескольким маркерам, соотношение между группами неосложненной пластики, повреждения миокарда и перипроцедурного ИМ менялось в зависимости от избранных критериев подразделения.

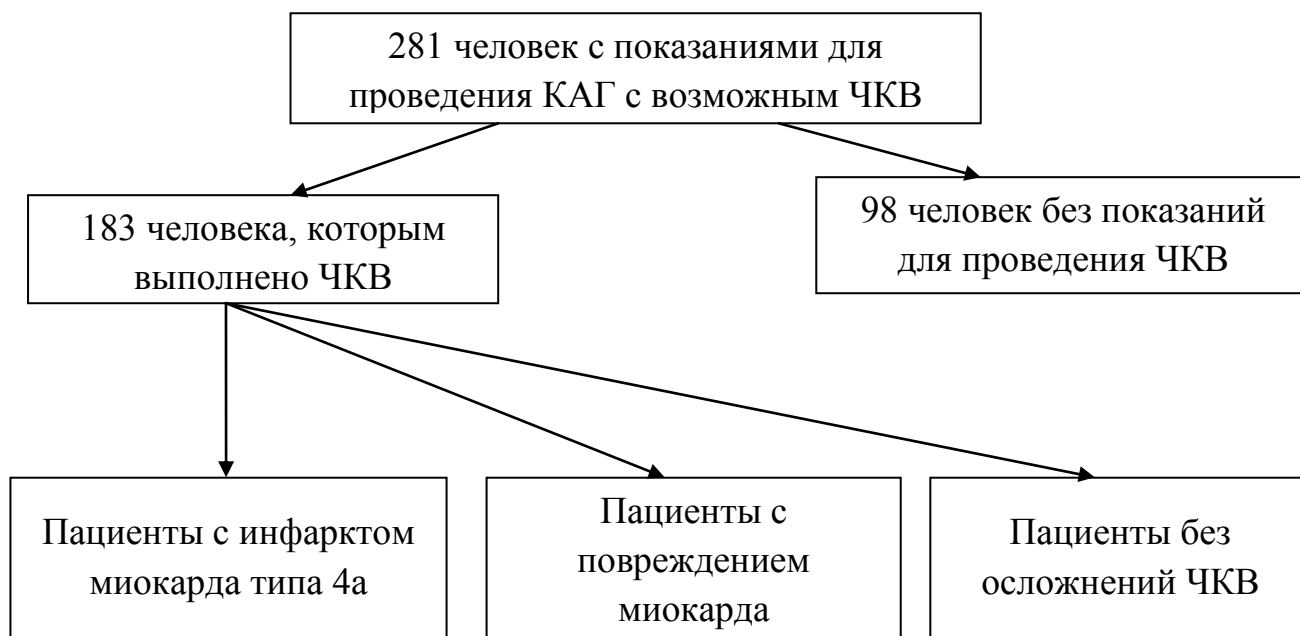


Рисунок 1. Дизайн исследования

Больные во всех группах были сопоставимы по полу, возрасту, курению и его стажу, наличию ожирения, артериальной гипертензии (АГ),

гиперлипидемии, отягощенной наследственностью, реваскуляризации (коронарное шунтирование (КШ), ТБКА) в анамнезе.

Средний возраст больных составил 62,6 лет. Из них 58 женщин и 125 мужчин. Основной частью исследуемых были больные со стенокардией различной степени тяжести (172 человека, 94%), из них 53 человека – женщины (31%) и 119 – мужчины (69%).

Все больные получали аспирин и один из блокаторов АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – клопидогрель либо тикагрелор. Ингибитор гликопротеиновых П₂/У₃ рецепторов тромбоцитов монафрам вводился внутривенно в виде однократного болюса в дозе 0,25 мг/кг веса больного в случае развития острого тромбоза в ходе вмешательства. Во время ЧКВ вводился гепарин под контролем активированного времени свертывания (целевые показатели 250-300 секунд).

Неблагоприятные события регистрировали за время госпитализации, а затем через 12 месяцев. Пациенты приходили на осмотр или информация была получена по телефону. При каждом контакте с больным контролировалась принимаемая терапия. Средний период наблюдения составил 1,2 года (от 8 до 21 месяца). За это время собраны сведения о 166 больных. Информацию о 17 пациентах получить не удалось.

В качестве конечных точек были приняты такие события, как повторное развитие инфаркта в течение года, повторная реваскуляризация пораженного сосуда, повторная реваскуляризация пораженного сегмента, инсульта, смерть от всех причин и от сердечно-сосудистых причин, повторная госпитализация, в том числе в кардиологическое отделение, возврат стенокардии и декомпенсация ХСН.

Методы исследования

1. Рентгенконтрастная коронарная ангиография и вентрикулография проводилась в катетеризационной лаборатории на аппаратах Allura Xper, FD 20/10, 10/10 (Philips, Германия) и Axiom Artis zee (Siemens, Германия).

2. ТБКА со стентированием трансфemorальным или трансрадиальным доступами по методу Gruentzig. В анализ вошли только пациенты, которым была выполнена коронарная ангиопластика с установкой стентов с лекарственным покрытием.
3. МСКТ коронарных артерий выполнялась на томографе с 64 рядами детекторов (Aquilion 64, Toshiba, Япония).
4. Магнитно-резонансная томография выполнялась на томографе Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с силой поля 1,5 Т и синхронизацией с ЭКГ.
5. ЭХО-КГ выполнялась на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с использованием пакета программного обеспечения EchoPAC.
6. Сердечный тропонин I определялся с помощью теста ARCHITECT STAT Troponin-I (Abbott Laboratories, США).
7. Высокочувствительный тропонин I определялся у 100 больных с помощью теста ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott Laboratories, США).
8. МВ-КК определяли с помощью теста ARCHITECT STAT СК-МВ (Abbott Laboratories, США).
9. Определение концентрации вч-СРБ проводилось с помощью теста MULTIGENT CRP Vario (Abbott Laboratories, США) для количественного иммунотурбидиметрического определения вч-СРБ в плазме и сыворотке крови с использованием системы ARCHITECT с.

Статистическая обработка материала

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-ым и 75-ым процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением отношения шансов. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, H-тест по Краскелу и Уоллису.

Для поиска предикторов повышения тропонина и МВ-КК после вмешательств проводился дискриминантный анализ. Качество классификационной функции оценивалось точностью метода, количеством исходных параметров и по результатам прогнозирования.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США).

Информация, содержащаяся в протоколах, вводилась в компьютер вручную, после чего проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, были исправлены.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты при разделении пациентов на группы по уровню тропонина

В зависимости от уровня тропонина после проведения ЧКВ пациенты были разделены на три группы:

- без подъема тропонина (группа I)
- с подъемом тропонина от 1 до 3 ВГН, что расценивалось как повреждение миокарда (группа II)

- с подъемом тропонина выше 3 ВГН, что расценивалось как ИМ 4а типа (группа III).

В первую группу (группа I) вошло 134 человека, во вторую (группа II) – 25 человек, в третью (группа III) – 19 человек (см. рисунок 2).

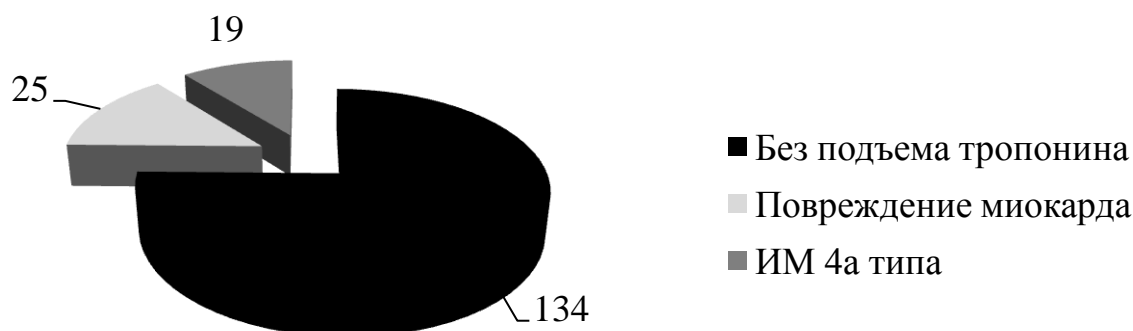


Рисунок 2. Распределение больных по группам в зависимости от уровня тропонина

Среди больных с ИМ 4а типа и повреждением миокарда медиана возраста составила 66 и 67 лет соответственно. В группе без очаговых изменений пациенты были моложе (медиана возраста – 63 года). Рост, вес и индекс массы тела были сопоставимы во всех группах. Длительность ИБС в группе III (5 лет) был больше, чем в группах I и II (3 года). Среднее количество пораженных сосудов, выявленных при проведении КАГ, в группах II и III составило 3, а в группе I – 2. Последние два факта позволяют косвенно судить о большей тяжести и, возможно, длительности течения атеросклеротического процесса у пациентов с некрозом миокарда после проведения ЧКВ.

Липидный спектр и уровень вч-СРБ был сопоставим во всех группах. Однако, имелась тенденция к повышению уровня креатинина до проведения ангиопластики в группе III по сравнению с другими. Кроме того, исходный уровень BNP был значимо выше в группе с развившимся ИМ 4а типа ($p=0,005$). Неоднократно ученые приходили к выводу, что в оценке клинической и прогностической значимости ИМ 4а типа более важную роль играет исходный

уровень тропонина до ТБКА [Herrmann J. и соавт., Ohman E. и соавт.], что и нашло отражение в полученных нами результатах. Так, в группе ИМ 4а типа исходный уровень тропонина в среднем составил 0,002 нг/мл в то время, как в группах неосложненной ангиопластики и повреждения миокарда – 0 нг/мл. Уровень общей и МВ-КК до проведения вмешательства не различался между группами.

Таблица 1. Исходные характеристики больных всех групп (классификация по уровню тропонина после ЧКВ)

Характеристика	Больные без подъема тропонина (n=134)	Больные с повреждением миокарда (n=25)	Больные с инфарктом миокарда 4а типа (n=19)	Р (группы 1-3)
АГ	92% (123)	96% (24)	95% (18)	0,683
Сахарный диабет	21% (28)	32% (8)	32% (6)	0,35
Нарушение толерантности к глюкозе	13% (17)	20% (5)	0% (0)	0,05
Ожирение	49% (66)	52% (13)	42% (8)	0,8
Мужской пол	72% (97)	56% (14)	53% (10)	0,1
ПИКС	43% (58)	36% (9)	47% (9)	0,72
Курение (в том числе в анамнезе)	53% (71)	44% (11)	37% (7)	0,678
Отягощенная наследственность по ССЗ	51% (68)	48% (12)	42% (8)	0,77
КШ в анамнезе	8% (21)	4% (1)	10,5% (2)	0,67
ТБКА в анамнезе	33% (44)	16% (4)	32% (6)	0,2
ХБП	27% (36)	48% (12)	37% (7)	0,104
Гиперлипидемия	72% (97)	68% (17)	53% (10)	0,232
Безболевая ишемия	7% (9)	4% (1)	0% (0)	0,2
Стенокардия	93% (124)	96% (24)	100% (19)	0,2

Количество больных с хронической болезнью почек (ХБП), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), реваскуляризацией (КШ, ТБКА) в анамнезе достоверно не различалось между группами (см. таб. 1). Среди пациентов с ИМ 4а типа не было ни одного с безболевым ишемией миокарда, а в группе без подъема тропонина после ангиопластики количество пациентов без стенокардии было наибольшим.

Таблица 2. Исходная терапия больных (классификация по уровню тропонина после ЧКВ)

Характеристика	Больные без подъема тропонина (n=134)	Больные с повреждением миокарда (n=25)	Больные с ИМ 4а типа (n=19)	Р (группы 1-3)
Нитраты	25% (33)	36% (9)	32% (6)	0,45
ИАПФ	64% (86)	60% (15)	74% (14)	0,62
Блокаторы рецепторов ангиотензину	22% (29)	20% (5)	11% (2)	0,5
Бета-блокаторы	93% (125)	92% (23)	95% (18)	0,94
Варфарин	3% (4)	4% (1)	11% (2)	0,3
Антагонисты кальция	40% (53)	56% (14)	53% (10)	0,2
Петлевые диуретики	22% (29)	8% (2)	26% (5)	0,2
Антагонисты альдостерона	6% (8)	4% (1)	21% (4)	0,1

Несмотря на то, что в исследование включались пациенты до 80 лет, при проведении первичного скрининга с помощью МСКТ коронарных артерий было выявлено много неточностей, не позволявших даже четко сформулировать показания для проведения коронарной ангиопластики в силу кальциноза артерий, наличия ранее установленных стентов. Так, из выполненных 36 МСКТ, лишь у 17 больных состоялось ЧКВ. Требуется

проведение дальнейших исследований в этом направлении, выработка четких критериев отбора больных для уточнения влияния морфологии атеросклеротической бляшки по данным МСКТ на вероятность развития ИМ 4а типа.

Различий между группами в исходной медикаментозной терапии не было (см. таб. 2).

Наиболее частыми механизмами развития повреждения миокарда и ИМ 4а типа были закрытие боковой ветви во время процедуры коронарной ангиопластики ($p=0,003$) и транзиторное закрытие сосуда ($p=0,006$) (см. таб. 3).

Таблица 3. Осложнения вмешательства (при разделении больных по уровню тропонина)

Осложнения	Больные без подъема тропонина (n=134)	Больные с повреждением миокарда (n=25)	Больные с инфарктом миокарда 4а типа (n=19)	p (группа 1 и 3)
Боли во время вмешательства	15% (20)	8% (2)	63% (12)	0,00002
Закрытие боковой ветви	0% (0)	8% (2)	11% (2)	0,003
Диссекция	2% (3)	0% (0)	11% (2)	0,07
Транзиторное закрытие сосуда	0,75% (1)	0% (0)	17% (3)	0,00008

Важно отметить, что далеко не у всех больных с подъемом маркеров некроза миокарда отмечалось появление новых зон по данным как ЭХО-КГ и МРТ. Так, всего лишь у 11% пациентов с биохимическими и клиническими данными, свидетельствующими о развитии ИМ 4а типа были выявлены новые зоны нарушения локальной сократимости при проведении МРТ сердца ($p=0,08$) и у 16% по данным ЭХО-КГ ($p=0,07$).

Таблица 4. Локализация вмешательства (классификация по уровню тропонина)

Локализация поражения	Больные без подъема тропонина (n=134)	Больные с повреждением миокарда (n=25)	Больные с ИМ 4а типа (n=19)	р (группа 1 и 3)
Вмешательство на стволе ЛКА	3% (4)	8% (2)	10,5% (2)	0,2
Вмешательство на ПНА	46% (62)	64% (16)	68% (13)	0,07
Вмешательство на ОА	38% (51)	52% (13)	68% (13)	0,028
Вмешательство на ПКА	37% (49)	56% (14)	26% (5)	0,1

ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия

Значимо чаще ($p=0,02$) перипроцедурный инфаркт становился осложнением при проведении вмешательств на огибающей артерии (ОА) (см. таб. 4). Недостоверными оказались различия при проведении ангиопластики передней нисходящей артерии ($p=0,07$), ствола левой коронарной артерии и правой коронарной артерии.

Динамика ЭКГ во время ЧКВ была зафиксирована у 21% пациентов с повышением уровня тропонина выше 3 ВГН и у 8% больных с подъемом выше границы нормы. Стоит подчеркнуть, что и в группе больных с нормальным уровнем маркеров некроза миокарда после ангиопластики была зафиксирована преходящая ишемическая динамика ЭКГ у 7% больных. При этом, в группе с ИМ 4а типа ангинозные боли сопровождали 63% вмешательств, в группе с повреждением миокарда – 8%, без повышения тропонина – 15%. В группах без подъема тропонина и с повреждением миокарда нарушения локальной сократимости по данным ЭХО-КГ выявлено не было (см. табл. 5).

Таблица 5. Изменения ЭКГ пациентов с осложнениями после ТБКА (разделение по уровню тропонина)

Группа пациентов	Ангинозные боли	Ангинозные боли + ЭКГ	Ангинозные боли + ЭКГ + ЭХО-КГ
Без повышения тропонина (n=134)	15% (20)	7% (9)	0% (0)
Повреждение миокарда (n=25)	8% (2)	8% (2)	0% (0)
ИМ 4а типа (n=19)	63% (12)	21% (4)	16% (3)

Результаты при разделении пациентов на группы по уровню

МВ-КК

Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени повышения МВ-КК: выше 3 ВГН и выше 1 ВГН, но ниже 3х (см. рис. 3).

Количество пациентов, у которых были получены сведения об уровне КК и МВ-КК, было несколько меньше, чем количество больных с известным уровнем тропонина I до и после вмешательства (148 и 178 человек соответственно).

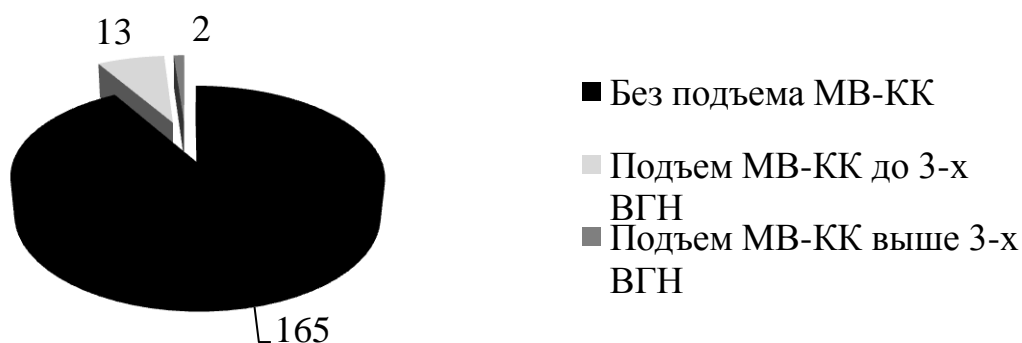


Рисунок 3. Распределение больных по группам в зависимости от уровня МВ-КК

Исходная медикаментозная терапия в этой когорте больных не отличалась от приведенной в таб. 2.

При подразделении больных по уровню МВ-КК после ЧКВ, подъем маркера выше 3 ВГН регистрировался во время вмешательств, сопровождавшиеся дистальной эмболией (см. таб. 6). Транзиторное закрытие сосуда значительно чаще осложнялось подъемом МВ-КК выше ВГН.

Таблица 6. Осложнения вмешательства (классификация по уровню МВ-КК после ЧКВ)

Характеристика	Больные без подъема МВ-КК (n=165)	Больные с подъемом МВ-КК до 3х ВГН (n=13)	Больные с подъемом МВ-КК выше 3х ВГН (n=2)	p (группы 1 и 2)
Боли во время вмешательства	15%	54%	100%	0,002
Закрытие боковой ветви	1,8%	8%	0%	0,2
Диссекция	2,4%	8%	0%	0,3
Транзиторное закрытие сосуда	0,61%	23%	0%	0,0005
Дистальная эмболия	0%	15%	100%	0,001

Ни у одного из двоих пациентов с подъемом МВ-КК выше 3 ВГН не было зафиксировано появления новых зон локальной сократимости как по данным ЭХО-КГ, так и по данным МРТ.

Как и в случае разделения пациентов по уровню тропонина, так и при разделении на группы по МВ-КК, достоверно чаще подъем уровня маркеров некроза миокарда фиксировался при проведении вмешательств на ОА (см. таб. 8). Для вмешательств на стволе ЛКА, ПНА и ПКА в случае подразделения пациентов на группы по МВ-КК, данные были статистически недостоверны.

Таблица 7. Локализация вмешательства и его результаты (классификация по уровню МВ-КК после ЧКВ)

Локализация поражения	Больные без подъема МВ-КК (n=165)	Больные с подъемом МВ-КК до 3х ВГН (n=13)	Больные с подъемом МВ-КК выше 3х ВГН (n=2)	p (группы 1 и 2)
Вмешательство на стволе ЛКА	4% (7)	8% (1)	0% (0)	0,6
Вмешательство на ПНА	51% (84)	61,5% (8)	50% (1)	0,5
Вмешательство на ОА	41% (67)	70% (9)	50% (1)	0,05
Вмешательство на ПКА	39% (64)	31% (4)	50% (1)	0,6

.Результаты при разделении пациентов на группы по уровню
высокочувствительного тропонина

Высокочувствительный тропонин (вч-тропонин) является относительно новым показателем. Критерии перипроцедурного инфаркта миокарда с его использованием пока не разработаны.

При проведении анализа, ориентируясь на уровень вч-тропонина, статистически достоверных результатов, свидетельствующих о необходимости его определения у этой группы больных в клинической практике, получено не было.

Уровень вч-тропонина четко коррелировал с уровнем тропонина обычной чувствительности (см. рис. 4).

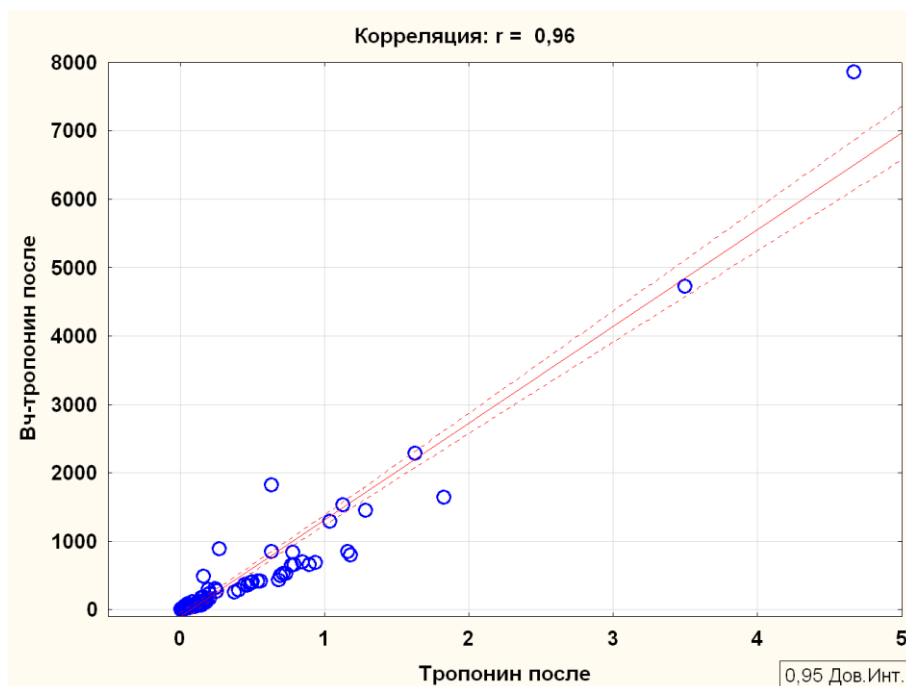


Рисунок 4. Диаграмма рассеяния. Корреляция вч-тропонина и уровня тропонина после ЧКВ (коэффициент корреляции 0,96)

Оценка прогноза больных с повреждением миокарда и
ИМ 4а типа

В результате дискриминантного анализа была получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что развитие перипроцедурного повреждения миокарда обусловлено влиянием пола (=1, женский), ФК стенокардии, возрастом, снижением скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD (СКФ), количеством пораженных сосудов.

В соответствие с полученной моделью прогноза была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать развитие перипроцедурного повреждения миокарда:

$$0.871 * \text{Пол} + 0.516 * \text{ФК стенокардии} + 0.022 * \text{Возраст} - 0.011 * \text{СКФ} + 0.27 * \text{Количество пораженных сосудов} \geq 2.731.$$

Риск подъема тропонина после ангиопластики при сумме баллов дискриминантной функции $\geq 2,731$ статистически значимо выше; отношение шансов = 3,22, ДИ (1,58-6,49).

Дискриминантный анализ проводился пошаговым методом с постепенным «отсеиванием» факторов, имеющим незначительное влияние или низкую статистическую значимость. Прогностичность отрицательного результата составила 62,41%, прогностичность положительного результата составила 65,96%, точность – 63,33%. При ROC-анализе чувствительности и специфичности модели была определена точка разделения 2,86, для которой получено оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (64% и 69% соответственно). Площадь под кривой составила 0,711 (0,62-0,801), $p=0,0001$ (см. рис. 5).

Женский пол и 3 или 4 функциональный классы стенокардии являются факторами риска повышения тропонина выше 0,4 нг/мл: отношение шансов 2,87, ДИ (1,16-6,3).

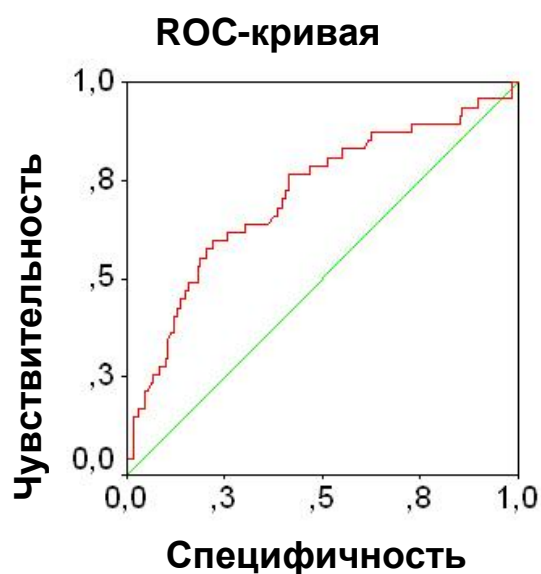


Рисунок 5. ROC-анализ чувствительности и специфичности полученной модели.

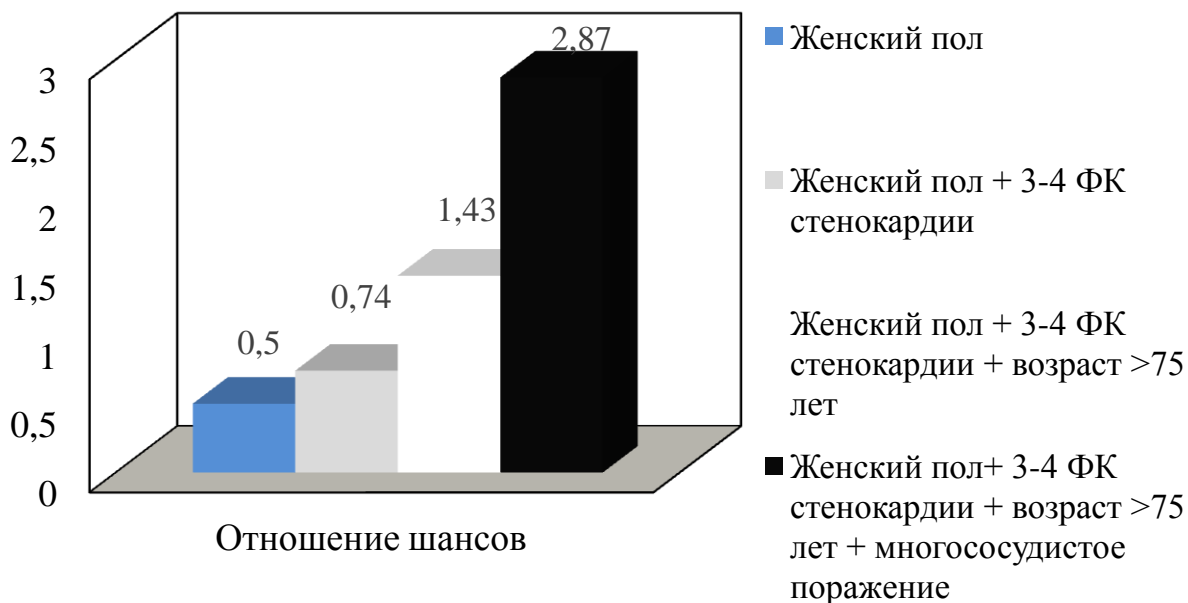


Рисунок 6. Отношение шансов для различных прогностических сочетаний

На рисунке 6 представлены сведения об отношении шансов для различных прогностических сочетаний.

Ни у одного больного при среднем периоде наблюдения 1,2 года не было зарегистрировано смертельного исхода или повторного инфаркта миокарда. Развитие ИМ 4а типа и повреждения миокарда, диагностированные по выбранным нами критериям, по нашим данным, не влияют на клиническое течение ИБС, а также не увеличивают вероятность развития декомпенсации имеющейся ХСН в дальнейшем. Однако, пациенты с ИМ 4а типа чаще повторно госпитализируются. Отсутствие влияния повышения уровня тропонина после ангиопластики на смертность через 1 год соответствует данным, полученным ранее российскими исследователями [Авакян Э. И., 2007, Акинина С. А., 2012].

Выводы

1. Частота развития ИМ 4а типа в изучаемой группе пациентов с ХИБС при выбранных нами диагностических критериях составила 10,7%. Частота развития повреждения миокарда после ЧКВ составила 14%.

2. Развитие ангинозного приступа продолжительностью более 10 минут, сопровождающегося изменениями ЭКГ и/или нарушением локальной сократительной функции ЛЖ, при проведении ЧКВ является предвестником повышения маркеров некроза миокарда.

3. Основными предикторами повышения тропонина после ЧКВ являются наличие ХБП (в частности, сниженная СКФ), женский пол, пожилой возраст, количество стентированных сосудов и установленных стентов и стенокардия тяжелого течения. Предшествующая реваскуляризация (КШ, ТБКА), АГ, СД, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, ожирение, отягощенная наследственность по ССЗ, а также наличие перенесенного ранее ИМ (ПИКС) не увеличивают вероятность развития повреждения миокарда и ИМ 4а типа.

4. Достоверными причинами повреждения миокарда и ИМ 4а типа при проведении ангиопластики является закрытие боковых ветвей и транзиторное закрытие сосуда.

5. Перипроцедурное повреждение миокарда и ИМ 4а типа чаще развиваются при проведении вмешательств в бассейне ОА.

6. Подъем маркеров некроза миокарда после ЧКВ, включая развитие ИМ 4а типа (при принятых критериях его диагностики), в отсутствие иных клинических и инструментальных данных за ОКС, не влияет на клиническое течение ИБС и прогноз заболевания в дальнейшем. Вместе с тем пациенты с ИМ 4а типа чаще повторно госпитализируются.

7. Для выделения группы больных с клинически и прогностически значимым перипроцедурным поражением миокарда, необходим выбор иных, более «жестких» критериев ИМ 4а типа.

Практические рекомендации

1. К группе пациентов высокого риска развития перипроцедурного повреждения миокарда относятся пожилые женщины со сниженной СКФ и

многососудистым поражением коронарных артерий, страдающие стенокардией 3-4 ФК. Эти больные требуют более тщательной подготовки к ангиопластике и выбору оптимальной терапии. Особой осторожности требуют вмешательства на огибающей артерии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Миронова О. Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. *Терапевтический архив* 2013; 85 (6): с. 90-95.
2. Миронова О. Ю. Инфаркт миокарда типа 4а. *Терапевтический архив* 2014; 86 (9): с. 102-107.
3. Миронова О. Ю. Повышение маркеров некроза миокарда вследствие проведения плановой ангиопластики коронарных артерий и однолетний прогноз. *Кардиологический вестник* 2015; X (1): с. 58-67.
4. Миронова О. Ю. Клинические особенности перипроцедурного инфаркта миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2015; 12 (1): с. 32-36.
5. Mironova O., Ruda M. Contrast-induced acute kidney injury: incidence, risk markers and patients' characteristics. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* June 2013; 2(S1):8: p. 170.