

УДК 616.12-009.72-06:616.127-005.8]-008.6-036.11-089-06

DOI: 10.17816/pmj37127-34

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Н.И. Максимов^{1,2}, В.В. Семенюта^{2*}

¹Республиканский клинико-диагностический центр, г. Ижевск,

²Ижевская государственная медицинская академия, Россия

FACTORS ASSOCIATED WITH MYOCARDIAL DAMAGE DURING TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

N.I. Maksimov^{1,2}, V.V. Semenyuta^{2*}

¹Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk,

²Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Установить факторы, ассоциированные с повреждением миокарда при чрескожном коронарном вмешательстве.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 255 пациентов, распределенных по динамике креатинфосфокиназы фракции МВ в крови после операции.

Результаты. Установлено, что повреждение миокарда при выполнении чрескожного коронарного вмешательства имеет взаимосвязь с временем, прошедшим от начала появления симптомов до выполнения операции, исходными уровнями кардиоспецифических маркеров, локализацией и степенью выраженности стенозов коронарных артерий и проводимыми эндоваскулярными вмешательствами.

Выводы. В ходе исследования выявлены факторы, ассоциированные с повреждением миокарда во время выполнения чрескожного коронарного вмешательства, и определены их конкретные границы.

Ключевые слова. Повреждение миокарда, эндоваскулярные вмешательства, чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром.

Aim. To establish the factors, associated with myocardial damage while performing transcutaneous coronary intervention.

Materials and methods. The retrospective analysis included 255 patients, distributed by the dynamics of creatine phosphokinase-MB in the blood after the surgery.

Results. Myocardial damage while performing transcutaneous coronary intervention is interconnected with the period from the onset of symptoms to the surgery, initial levels of cardiac-specific markers, lo-

© Максимов Н.И., Семенюта В.В., 2020

тел. +7 912 7594029

e-mail: semenyuta0@gmail.com

[Максимов Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки; Семенюта В.В. (*контактное лицо) – студент VI курса лечебного факультета].

calization and degree of manifestation of coronary artery stenoses and endovascular interventions implemented.

Conclusions. As a result, the factors associated with myocardial damage while performing transcatheter coronary intervention were revealed and their concrete borders were determined.

Key words. Myocardial damage, endovascular interventions, transcatheter coronary intervention, acute coronary syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда в современном мире признается наиболее частой причиной смертности и инвалидности среди пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Согласно современным представлениям, наиболее эффективный подход к ограничению зоны некроза – это проведение раннего открытия инфаркт-связанной артерии (ИСА) с помощью тромболитической терапии, эндоваскулярных или хирургических методов [5]. Однако процедура эндоваскулярного открытия ИСА соединена с риском повреждения миокарда, что отражается повышением кардиоспецифических маркеров в крови [9].

Повреждение миокарда при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) может возникнуть по нескольким механизмам. Один из них – реперфузионное повреждение – явление, возникающее в области ишемии миокарда вследствие восстановления перфузии по ИСА [15]. Впоследствии развивается клеточный отек, контрактура миофибрилл и некроз кардиомиоцитов. Еще один из механизмов повреждения миокарда – феномен no-reflow, при котором после восстановления проходимости ИСА возникает блок сосудов микроциркуляции и нарушение перфузии миокарда [6], что, в свою очередь, приводит к нарушениям ритма, перикардиту, а также ремоделированию миокарда и прогрессированию сердечной не-

достаточности [2]. Таким образом, все больше данных свидетельствует о том, что повреждение миокарда при коронарных вмешательствах связано с неблагоприятным прогнозом, в том числе с увеличением поздней смертности [7]. Из вышесказанного следует вывод, что очень важно своевременно выявлять повреждение миокарда после ЧКВ. Измерение тропонина I или T и креатинфосфокиназы фракции MB (КФК-MB) является наиболее важным биохимическим инструментом достоверного определения повреждения миокарда [9]. Однако высказываются сомнения в отношении значимости динамики тропонинов как критерия повреждения миокарда во время ЧКВ [8–16]. Имеются подтверждения, что для рутинного определения повреждения наиболее подходящим биомаркером является КФК-MB: увеличение этого биомаркера после операции связано с худшим прогнозом для жизни пациентов [1]. Действительно, как показывают исследования, интенсивные усилия по снижению биомаркеров являются оправданными и приводят к лучшему исходу.

В настоящее время предлагаются различные подходы к профилактике повреждения миокарда во время коронарных вмешательств. Наиболее перспективным направлением можно считать использование антагонистов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa – абциксімаба, эптифибатиди и тирофибана. Данная группа препаратов показала выраженный положительный эффект в предупреждении

феномена no-reflow при ЧКВ и снижении смертности в отдаленном периоде [2]. Однако у пациентов, которые не подвергались процедуре ранней реваскуляризации, по сравнению с плацебо не отмечалось никаких преимуществ по выживаемости в течение первого года после операции, и, напротив, имелась относительно высокая однолетняя смертность [13]. Эти факты ограничивают использование данных препаратов в рутинной практике для всех пациентов с острым коронарным синдромом.

Феномен no-reflow может возникнуть вследствие микроэмболизации дистальных сосудов фрагментами тромба при его механическом разрушении [11]. Поэтому для профилактики развития данного синдрома предлагались и некоторые эндоваскулярные манипуляции. В частности, аспирация тромба непосредственно перед имплантацией стента может предотвратить дистальную эмболизацию и улучшить клинические результаты по сравнению со стандартным стентированием [12]. Однако имеются обратные данные, согласно которым использование аспирационной тромбэктомии ассоциировано с небольшим риском развития инсульта (0,14 %) и отсутствием различий с другими клиническими результатами при наблюдении в течение 180 дней [17]. Предложенный недавно способ двухэтапной реваскуляризации у пациентов с массивным тромбозом коронарных артерий (КА) показал хорошие результаты по предупреждению феномена no-reflow [3]. Но при этом открытие ИСА откладывается на сутки для проведения антитромботической терапии. Такой подход может быть использован только у пациентов, имеющих кровоток по шкале TIMI I–III в ИСА, и с массивным коронарным тромбозом и не оправдан для

каждого пациента с острым коронарным синдромом.

Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатин в дозировке 40 мг/сут в течение 7 суток до проведения операции также продемонстрировал снижение риска повреждения миокарда во время ЧКВ [14]. Однако этот метод профилактики актуален только для пациентов, которым ЧКВ проводится в плановом порядке.

Таким образом, на современном этапе отсутствует универсальный метод для рутинной профилактики повреждения миокарда у всех пациентов с острым коронарным синдромом, которым планируется ЧКВ. Поэтому важным направлением становится прогнозирование развития повреждения миокарда, и на основании стратификации риска использование оптимального для каждого пациента метода профилактики.

Цель исследования – установить факторы, ассоциированные с повреждением миокарда при чрескожном коронарном вмешательстве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективный анализ включали пациентов с диагнозом острого инфаркта миокарда, верифицированным согласно современным рекомендациям [18], которым проводилось первичное чрескожное коронарное вмешательство. Всем пациентам были проведены анализы крови при поступлении и в течение суток после операции. Коронарную ангиографию, ангиопластику и стентирование осуществляли по стандартной методике. Повреждение миокарда, связанное с ЧКВ, определялось как увеличение КФК-МВ в крови после операции по сравнению с результатами анализов, полученными при поступлении. Статистическая обработка

проводилась в пакете Statistica 12. Статистическая значимость определялась с помощью U -критерия Манна – Уитни и критерия χ^2 Пирсона, значимыми считались различия при $p < 0,05$. Корреляционная зависимость оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Разделение области выборки на интервалы проводилось путем кластерного анализа методом K -средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включили 255 пациентов: в первую группу вошли 154 человека, у которых отмечено увеличение КФК-МВ в крови после операции, 101 пациент – без увеличения КФК-МВ после операции – вторую группу. Группы однородны по возрасту ($61,3 \pm 0,7$ г.), полу и сопутствующим патологиям – стадии ХСН, функциональному классу по NYHA, сахарному диабету, гипертонической болезни, стадии ХБП.

Полученные результаты представлены в табл. 1. Чрескожное коронарное вмешательство проводилось всем пациентам после установления диагноза острого инфаркта миокарда в наиболее ранние сроки. При этом оказалось, что в первой группе операция проводилась в более ранние часы от появления первых симптомов ($p < 0,001$). При поступлении всем пациентам осуществлялся количественный анализ крови на КФК-МВ и тропонин I, далее анализ на КФК-МВ повторялся в течение суток. Обнаружено, что в первой группе при поступлении в стационар уровни кардиоспецифических маркеров в крови были ниже, чем во второй ($p < 0,001$). Во время ангиографии проводилась оценка анатомии коронарного русла по следующим критериям: тип кровоснабжения миокарда, степень стенозов в 25 сегментах КА, протяженность стенозов, наличие устьевых стенозов, извитость, тромбоз, кальциноз КА,

Таблица 1

Характеристика анамнестических данных, лабораторно-инструментальных исследований и выполненных эндоваскулярных вмешательств

Параметр	Первая группа	Вторая группа	p
Время от появления симптомов до проведения операции, ч	$21,8 \pm 7,1$ [2; 337]	$34,7 \pm 3,5$ [1; 633]	$<0,001$
Степень стеноза 2-го сегмента, %	75 ± 2 [30; 100]	84 ± 2 [30; 100]	0,007
Степень стеноза 3-го сегмента, %	71 ± 5 [50; 100]	53 ± 4 [40; 99]	0,022
Степень стеноза 5-го сегмента, %	46 ± 3 [0; 65]	28 ± 6 [20; 90]	0,025
Степень стеноза 14b-сегмента, %	84 ± 3 [70; 95]	43 ± 4 [40; 50]	0,016
КФК-МВ до операции, ЕД/л	$57,2 \pm 23,5$ [4; 633]	$184,6 \pm 7,2$ [5; 1616]	$<0,001$
Тропонин I до операции, нг/мл	$3,573 \pm 1,687$ [0,002; 50]	$14,639 \pm 0,733$ [0; 50]	$<0,001$
КФК-МВ после операции, ЕД/л	$165,0 \pm 12,9$ [7; 886]	$102,8 \pm 14,9$ [6; 807]	0,001
Устьевой стеноз коронарной артерии, %	53,9	70,3	0,009
Эндоваскулярная реканализация коронарной артерии, %	59,9	72,0	0,049

Таблица 2

**Интервалы значений, ассоциированные с повреждением миокарда
при чрескожном коронарном вмешательстве**

Параметр	Первая группа	Вторая группа	<i>p</i>
Время от появления симптомов до проведения операции, ч	7,6 ± 0,33 [1; 19,7]	32,1 ± 1,3 [20,3; 51,3]	<0,0001
Степень стеноза 2-го сегмента, %	75 ± 2 [30; 100]	84 ± 2 [30; 100]	0,007
Степень стеноза 3-го сегмента, %	71 ± 4 [50; 99]	53 ± 4 [40; 80]	0,022
Степень стеноза 5-го сегмента, %	46 ± 6 [30; 65]	28 ± 3 [20; 40]	0,003
КФК-МВ до операции, ЕД/л	57,7 ± 4,0 [4; 277]	512,6 ± 49,0 [292; 1616]	<0,0001
Тропонин I до операции, нг/мл	2,984 ± 0,307 [0,002; 20,4]	39,879 ± 1,717 [22,9; 50]	<0,0001

конфигурация бифуркации пораженной артерии, SYNTAX 2 score. Обнаружена тенденция повреждения миокарда при правом типе кровоснабжения и проведении коронарного вмешательства на стволе правой коронарной артерии ($p = 0,092$). В первой группе значительно более выраженные стенозы 3-го и 5-го сегментов коронарных артерий у пациентов с правым типом кровоснабжения, которым проводилось вмешательство на стволе передней нисходящей артерии, чем стенозы той же локализации во второй группе ($p < 0,05$). Также в первой группе при правом типе, но вне зависимости от локализации ИСА, отмечены менее значимые стенозы 2-го сегмента ($p < 0,01$) и более выраженные в сегменте 14b ($p < 0,05$). Эндоваскулярная реканализация и устьевые стенозы КА имели место у меньшего количества пациентов в первой группе, по сравнению с группой контроля (второй группой). Статистически значимых различий по протяженности, кальцинозу и тромбозу КА, SYNTAX 2 score, проведению ангиопластики, аспирации тромба и количеству имплантируемых стентов не установлено.

Для определения интервалов значений, связанных с повреждением миокарда, проведен кластерный анализ, результаты которого представлены в табл. 2. Определены следующие границы, при которых повышается риск повреждения миокарда при ЧКВ: менее 20 ч от появления симптомов до проведения операции, менее 300 ЕД/л КФК-МВ и менее 20 нг/мл тропонина I при поступлении в ЧКВ-центр, стеноз 2-го сегмента менее 80 % у пациентов с правым типом кровоснабжения миокарда. При сочетании данных факторов повреждение миокарда наблюдалось у 89 из 99 пациентов. Стеноз 3-го сегмента коронарных артерий более 60 % и 5-го сегмента более 30 % у больных с правым типом кровоснабжения также ассоциирован с повреждением миокарда при проведении ЧКВ на стволе передней нисходящей артерии.

Чрескожное коронарное вмешательство в последние годы все чаще используется в лечении инфаркта миокарда и имеет абсолютные преимущества перед консервативным лечением. В настоящее время совершенно точно определено явление перипро-

цедурного повреждения миокарда во время внутрисосудистых коронарных вмешательств. Активно ведутся изучения ключевых звеньев патогенеза данного синдрома, определение основных его механизмов. На основании этих исследований предпринимаются попытки профилактики повреждения различными медикаментозными и немедикаментозными методами. Однако совершенно отсутствуют исследования, описывающие факторы риска развития повреждения миокарда. Этот факт приводит к полной невозможности проведения стратификации риска при использовании тех или иных методов профилактики. Чтобы рутинно использовать наработки исследователей по предупреждению такого осложнения, необходимо предполагать, кому из пациентов это действительно необходимо. В противном случае риск осложнения от такой профилактики может превзойти потенциальную пользу.

В осуществленном исследовании было выявлено, что имеется определенная взаимосвязь между некоторыми анамнестическими и лабораторно-инструментальными данными и повреждением миокарда при выполнении ЧКВ. Время от начала симптомов до поступления в ЧКВ-центр и результаты анализов на кардиоспецифические маркеры имеют прямую корреляцию между собой. Это легко объясняется тем, что данные маркеры в крови находятся в фазе нарастания и в течение 24–36 ч от начала собственно процесса некроза миокарда достигают своих пиковых значений [19]. По-видимому, в срок ранее 20 ч в миокарде еще имеются значительные области, находящиеся в состоянии парабиоза, в частности гибернации и станирования. Вероятно, такие области миокарда имеют меньшие резервы для адаптации к действию различных повреждающих

факторов. В данном случае реперфузия приводит к развитию активного воспаления в очаге, образованию свободных радикалов, электролитным нарушениям в клетках и в конечном итоге к некрозу и апоптозу [5]. Возможно, что спустя 20 ч, когда процесс некроза затихает и начинается реорганизация ткани миокарда, клетки, находящиеся в очаге ишемии, восстанавливают свои резервы и уже не так подвержены повреждающему действию.

Конфигурация поражения артериального русла сердца обуславливает во многом его функционирование, в том числе при возникновении острой обтурации определенных сегментов артерий. Коллатеральное кровоснабжение напрямую зависит от проходимости дистальных сегментов артерий. У пациентов с развитой правой коронарной артерией, но значимым стенозом среднего сегмента ее ствола, при условии дистальной проходимости ветвей левой коронарной артерии, вероятно, более развиты межкоронарные анастомозы, и кардиомиоциты более адаптированы к эпизодам ишемии, чем если бы стеноз был менее значительный. Это так называемое явление ишемического preconditionирования [4]. Однако в случае значимого стеноза дистального участка доминантной правой коронарной артерии функционирование межкоронарных анастомозов затруднено, что, вероятно, и определяет большую чувствительность к повреждению от ишемии-реперфузии. Похожая ситуация наблюдается и при значимых стенозах ствола левой коронарной артерии (5-й сегмент). В такой ситуации снижается перфузия по двум из трех основных эпикардальных стволов и коллатеральное кровоснабжение двух бассейнов осуществляется только из ствола правой коронарной артерии, что значительно уменьшает резервы

адаптации клеток в условии остро возникшей ишемии.

Особенности поражения коронарных артерий в совокупности определяют, насколько миокард приспособлен к ишемии и реперфузии. Определение тонких взаимосвязей функциональных особенностей сердца и конфигурации его артериального русла непременно станет новым шагом не только в стратификации риска перипроцедурного повреждения миокарда, но и определения прогноза жизни для каждого отдельно взятого пациента.

Выводы

В ходе данного исследования выявлены факторы, ассоциированные с повреждением миокарда во время выполнения чрескожного коронарного вмешательства, и определены их конкретные границы. Таким образом, повреждение миокарда стоит ожидать у пациентов, которым операция проводится в срок менее 20 ч от появления симптомов, имеющих при поступлении в стационар показатели кардиоспецифических маркеров менее 300 ЕД/л КФК-МВ и менее 20 нг/мл тропонина I, с поражением коронарного русла в виде стеноза 2-го сегмента менее 80 % при правом типе кровоснабжения миокарда, а также со стенозами 3-го сегмента более 60 % и 5-го сегмента более 30 % у пациентов с правым типом кровоснабжения при проведении ЧКВ на стволе передней нисходящей артерии.

Библиографический список

1. Акинина С.А. Сравнительное прогностическое значение креатинфосфокиназы МВ-фракции и тропонина Т при диагностике перипроцедурного повреждения миокарда. Российский кардиологический журнал 2012; 3: 19–24.
2. Котица Н.П., Вишневская И.Р. Феномен «No-reflow» – современный взгляд на проблему. Место блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов в предупреждении данного состояния. Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия: Медицина 2011; 22: 975.
3. Крылов А.Л., Сыркина А.Г., Алексеева Я.В., Демьянов С.В., Баев А.Е., Марков В.А., Рябов В.В. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии. Кардиология 2019; 2: 5–9.
4. Петрищев Н. Н., Шляхто Е. В., Галагудза М.М. Новые способы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения: молекулярные механизмы и перспективы клинического применения. Кардиология 2007; 5: 179–184.
5. Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А., Парфенова Е.В. Роль макрофагов в репарации миокарда после повреждения и перспективы метаболического перепрограммирования иммунных клеток в целях регуляции постинфарктного восстановления миокарда. Кардиология 2017; 12: 53–59.
6. Abbo K.M., Dooris M., Glazier S., O'Neill W.W., Byrd D., Grines C.L., Safian R.D. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology 1995; 75: 778–782.
7. Abdelmequid A.E., Topol E.J. The myth of myocardial 'infarctlet' during percutaneous coronary revascularization procedures. Circulation 1996; 94: 3369–3375.
8. Cavallini C., Savonitto S., Violini R., Arraiz G., Plebani M., Olivari Z., Rubartelli P., Battaglia S., Niccoli L., Steffenino G., Ardissino D. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. European heart journal 2005; 26: 1494–1498.

9. Cuculi F., Lim C.C., Banning A.P. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented? *Heart* 2010; 96: 736–740.
10. Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R., Boam A., Cohen D.J., van Es G.A., Steg P.G., Morel M.A., Mauri L., Vranckx P., McFadden E., Lansky A., Hamon M., Krucoff M.W., Serruys P.W. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344–2351.
11. Jaffe R., Charron T., Puley G., Dick A., Strauss B.H. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 117: 3152–3156.
12. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L., Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 281–292.
13. Ottervanger J.P., Armstrong P., Barnathan E.S., Boersma E., Cooper J.S., Ohman E.M., James S., Topol E., Wallentin L., Simoons M.L. Long-Term Results After the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Abciximab in Unstable Angina. *Circulation* 2003; 103: 437–442.
14. Pasceri V., Patti G., Nusca A., Pristipino C., Richichi G., Di Sciascio G. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Coronary Intervention: Results From the ARMYDA Study. *Circulation* 2004; 110: 674–678.
15. Pinto D.S., Gibson C.M., Wykrzykowska J.J. Ischemic reperfusion injury of the heart. UpToDate Inc 2009, available at: <http://www.uptodate.com/contents/ischemic-reperfusion-injury-of-the-heart>.
16. Vranckx P., Cutlip D.E., Mehran R., Kint P.P., Silber S., Windecker S., Serruys P.W. Myocardial infarction adjudication in contemporary all comers stent trials: balancing sensitivity and specificity. *EuroIntervention* 2010; 5 (7): 871–874.
17. Secemsky E.A., Ferro E.G., Rao S.V., Kirtane A., Tamez H., Zakrotsky P., Wojdyla D., Bradley S.M., Cohen D.J., Yeh R.W. Association of Physician Variation in Use of Manual Aspiration Thrombectomy With Outcomes Following Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction: The National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. *JAMA Cardiology* 2019; 4 (2): 110–118.
18. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 2019; 40 (3): 237–269.
19. Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B., Jesse R.L., Warshaw M.M., Valdes R.Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinicalchemistry* 1995; 45: 1104–1121.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 10.11.2019