

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«КАРДИОЛОГИЯ»**

Объект авторского права
УДК 616.127-005.8-036.11-08:[615.47+616-089.81]

КОРЕНЕВА
Евгения Александровна

**КОМБИНИРОВАННОЕ ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ
КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНЫМ
ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ В ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С
ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск, 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Научный руководитель: **Стельмашок Валерий Иванович,** доктор медицинских наук, доцент, врач-рентгенэндоваскулярный хирург (заведующий отделом) отдела интервенционной кардиологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Официальные оппоненты: **Адзериho Игорь Эдуардович,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Саливончик Дмитрий Павлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №3 с курсом функциональной диагностики учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «27» февраля 2024 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертации Д 03.08.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по адресу: 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б; телефон ученого секретаря (017) 270-15-43; e-mail: info@cardio.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Автореферат разослан «26» января 2024 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций Д 03.08.01
доктор медицинских наук, доцент


О.С. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение реперфузионной тактики, как основной стратегии защиты миокарда, позволило существенно повысить выживаемость пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST [исследования GISSI, 1987; ISIS-2, 1988]. Однако, несмотря на достижения современной медицины, по данным Министерства здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре смертности среди населения Республики Беларусь.

Известно, что после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) реперфузионное повреждение (РП) может вносить значимый вклад в формирование окончательного размера некроза миокарда [E. Braunwald, R. Kloner, 1985]. В настоящее время не существует однозначного решения проблемы профилактики и лечения РП. Одним из наиболее перспективных методов кардиопротекции может считаться ишемическое кондиционирование [M. Ovize с соавт., 2010].

Опираясь на накопленный в течение 30 лет опыт, ишемическое кондиционирование определяется как собирательный термин, объединяющий феномены, суть которых заключается в активации эндогенных механизмов кардиопротекции в ответ на кратковременную ишемию миокарда по средствам повторяющихся циклов окклюзии-восстановления кровотока ИСА или анатомически удаленного от сердца органа (дистантное ишемическое кондиционирование) [G. Neusch с соавт., 2015].

Несмотря на многочисленные фундаментальные исследования, подтверждающие высокую эффективность различных методов кондиционирования в лабораторных условиях, крупнейшая работа, изучавшая дистантное ишемическое кондиционирование у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), продемонстрировала нейтральные результаты [D.J. Hausenloy с соавт., 2019]. По причине существующего несоответствия до настоящего времени дистантное ишемическое кондиционирование не имеет широкого клинического применения.

Учитывая теоретическую важность проблемы РП и ее практическую значимость для кардиологии, представляется актуальным выполнение исследования, направленного на изучение кардиопротективного действия комбинации дистантного ишемического кондиционирования, выполняемого во время ишемии (перкондиционирование) и отсрочено (посткондиционирование), а также на разработку тактики его использования в клинической практике у пациентов с ОИМпST.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований в Республике Беларусь. Диссертация выполнена в государственном учреждении (ГУ) «Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) «Кардиология», в рамках тем научно-исследовательских работ №411 «Разработать и внедрить метод лечения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST с применением дистантного ишемического перпосткондиционирования», 2016-2020 гг., (№ государственной регистрации 20170366), государственная научно-техническая программа «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Сердце и сосуды»; №445 «Разработать и внедрить метод рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, имеющих многососудистый характер поражения коронарных артерий», 2020-2025 гг., (№ государственной регистрации 20201425), государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Кардиология и кардиохирургия».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, основанный на использовании сочетания первичного чрескожного коронарного вмешательства и комбинированного дистантного ишемического кондиционирования.

Задачи исследования

1. Разработать новый метод кардиопротекции, основанный на комбинации дистантного ишемического перкондиционирования и позднего дистантного ишемического посткондиционирования с первичным чрескожным коронарным вмешательством, и оценить его влияние на степень ишемически-реперфузионного повреждения левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

2. Изучить влияние дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством на динамику патологического ремоделирования левого желудочка у пациентов в раннем и отдаленном периодах инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

3. Оценить частоту наступления неблагоприятных клинических исходов и определить связанные с ними экономические затраты в отдаленном периоде

после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства и первичного чрескожного коронарного вмешательства в сочетании с дистантным ишемическим перпосткондиционированием у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

4. Выявить факторы риска неблагоприятного течения заболевания после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Разработать тактику пошагового отбора пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST для применения дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством.

Объект исследования: пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, нуждающиеся в проведении экстренного интервенционного лечения и соответствующие критериям включения.

Научная новизна

Разработан новый метод комбинированного дистантного ишемического кондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, который заключается в 4 последовательных пятиминутных циклах компрессии/декомпрессии верхней конечности во время ишемии и через 90 минут после реканализации инфаркт-связанной артерии (патент ВУ 22160 от 26.11.2016, инструкция по применению №110-0819).

На основании наблюдения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST впервые было установлено ограничение ишемически-реперфузионного повреждения миокарда посредством уменьшения зоны некроза, микроваскулярной обструкции и концентрации высокочувствительного тропонина в раннем и отсроченном периодах при проведении дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством по сравнению с изолированным первичным чрескожным коронарным вмешательством.

Впервые показано, что применение дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством способствует сдерживанию патологического ремоделирования миокарда левого желудочка и приводит к сохранению его систолической функции в среднесрочном периоде наблюдения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Доказано снижение частоты наступления таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от кардиальных причин, повторная госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности и повторный инфаркт миокарда, в течение 36 месяцев после применения дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством у лиц с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Показано, что размер зоны некроза левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии в остром периоде инфаркта миокарда более 52 мл ассоциирован с неблагоприятным течением ишемической болезни сердца. Определена взаимосвязь между комбинацией таких факторов риска, как гиперхолестеринемия в сочетании с артериальной гипертензией II-III степени; применение фентанила у лиц мужского пола старше 45 лет и развитием зоны некроза левого желудочка в остром периоде инфаркта миокарда более 52 мл.

На основании полученных данных впервые разработан оригинальный дифференцированный подход к лечению острого инфаркта миокарда с применением дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством, который позволяет реализовать максимальный кардиопротективный потенциал у пациентов, имеющих наиболее высокий риск развития неблагоприятных событий, с доказанной высокой экономической эффективностью.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный новый метод сочетания первичного чрескожного коронарного вмешательства с дистантным ишемическим перпосткондиционированием способствует ограничению ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, о чем свидетельствуют уменьшение зоны некроза, микроваскулярной обструкции миокарда левого желудочка, а также более низкие значения концентрации высокочувствительного тропонина I по сравнению с лицами после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства.

2. Кардиопротективный эффект сочетания дистантного ишемического перпосткондиционирования с первичным чрескожным коронарным вмешательством выражается в предотвращении прогрессирования патологического ремоделирования сердца в течение 6 месяцев после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, что подтверждает стабильность показателей внутрисердечной гемодинамики и уменьшение доли пациентов с признаками ишемической кардиомиопатии по

сравнению с группой лиц после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства.

3. Преимуществом применения дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством по сравнению с изолированным первичным чрескожным коронарным вмешательством является снижение частоты наступления повторных госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, повторных инфарктов, смертей от кардиальных причин в течение 36 месяцев, что ведет к уменьшению суммарных финансовых затрат на протяжении анализируемого периода наблюдения.

4. Наступление неблагоприятных клинических исходов в течение 36 месяцев после первичного чрескожного коронарного вмешательства с высокой точностью определяет зона некроза левого желудочка >52 мл по данным магнитно-резонансной томографии на 7-10 сутки инфаркта миокарда, развитие которой прогнозируется комплексом критериев: гиперхолестеринемией у пациентов с артериальной гипертензией II-III степени; применением фентанила на догоспитальном этапе у лиц мужского пола старше 45 лет. Дистантное ишемическое перпосткондиционирование снижает риск распространения зоны некроза левого желудочка в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, в том числе у пациентов с наличием критериев неблагоприятного прогноза заболевания. Разработка тактики пошагового отбора пациентов для применения дистантного ишемического перпосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством позволяет реализовать максимальный кардиопротективный потенциал предложенного метода.

Личный вклад соискателя

Совместно с научным руководителем соискателем предложена научная гипотеза, разработана концепция исследования, сформулирована цель, задачи, определены этапы диссертационной работы.

Диссертантом самостоятельно выполнен информационно-патентный поиск, изучены современные мировые литературные источники по проблеме ишемически-реперфузионного повреждения и кардиопротективных подходов лечения пациентов с ОИМпST группы наиболее высокого риска.

Автором также разработан дизайн исследования, организован отбор пациентов на основании критериев включения и исключения. Соискатель лично осуществляла набор клинического материала и выполняла большинство процедур дистантного ишемического перкондиционирования и позднего дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПК). Диссертант

оказывала неотложную медицинскую помощь и осуществляла дальнейшую курацию пациентов в отделении анестезиологии и реанимации №1.

Соискателем создана компьютерная база, включающая клиничко-анамнестические данные пациентов, результаты лабораторно-инструментальных исследований, а также их клинические исходы в раннем и отдаленных периодах.

Лабораторные исследования выполнялись врачом клиничко-диагностической лаборатории РНПЦ «Кардиологии» Русских И.И. Эхокардиографические исследования выполнялись врачами отделения ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиологии». Эндovasкулярное лечение проводилось врачами рентгеноперационной РНПЦ «Кардиологии». Исследования магнитно-резонансной томографии (МРТ) выполнялись заведующей рентгенологическим отделением Ильиной Т.В. Анализ полученных данных МРТ был выполнен соискателем самостоятельно после стажировки в Каролинском университете г. Стокгольма.

Статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов осуществлены диссертантом лично при консультативной помощи сотрудников лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии, рентгенологического отделения РНПЦ «Кардиология». Личное участие автора в данной работе оценивается в 85%.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты проведенного исследования представлены в виде устных и стендовых докладов на международных научно-практических конференциях. Результаты исследования доложены соискателем и обсуждены на конференции «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018); Летней школе фундаментальной медицины (Basic Science Summer School, ESC Young Community (Ницца, 2019); на Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Москва, 2021).

Результаты диссертационного исследования используются в ГУ РНПЦ «Кардиология», учреждениях здравоохранения «Могилевский клинический кардиологический центр», «Витебский клинический кардиологический центр», «Гомельский клинический кардиологический центр», «Брестский клинический кардиологический центр», «1-я городская клиническая больница» г. Минска, что подтверждается наличием 10 актов внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертационной работы лично и в соавторстве опубликованы 15 научных работ, в том числе 6 статей, из которых 1 – в

единоличном авторстве, в научных журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, общим объемом 3,1 авторского листа; 9 тезисов в сборниках тезисов международных конгрессов и конференций (Российская Федерация, Республика Беларусь). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению №110-0819 «Метод лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с применением дистантного ишемического перпосткондиционирования» от 06.09.2019. Получен патент на изобретение в Национальном центре интеллектуальной собственности Республики Беларусь №22160: «Способ профилактики реперфузионного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда» от 26.11.2016.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 111 страницах печатного текста, состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав (аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований), заключения, библиографического списка литературы и приложений. Материал иллюстрирован 28 рисунками и содержит 37 таблиц. Библиографический список включает 153 использованных источника: 8 русскоязычных, 145 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

Настоящее исследование являлось открытым амбиспективным одноцентровым рандомизированным контролируемым, проводилось в РНПЦ «Кардиология» в период с 01.01.2017 по 01.10.2022. После скрининга 462 лиц с диагнозом «острый ИМ с подъемом сегмента ST передней стенки левого желудочка (ЛЖ)» проспективно в исследование были включены 87 пациентов. Для проведения многофакторного анализа в контрольную группу дополнительно ретроспективно отобраны данные еще 55 пациентов с ОИМпST и выполненным первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ), соответствующих критериям включения в исследование. Таким образом, настоящая работа основывалась на анализе данных 142 пациентов. Критерии включения в исследование: впервые развившийся ОИМпST с длительностью болевого синдрома 90-360 минут, возраст 18-75 лет; однососудистое окклюзирующее поражение передней межжелудочковой ветви. Критерии исключения из исследования: предшествующие тромболитическая терапия, реваскуляризация,

ишемическая болезнь сердца в анамнезе; декомпенсированная ХСН на момент госпитализации; сахарный диабет 2 типа; кардиогенный шок, клиническая смерть. Все проспективно включенные в исследование пациенты были рандомизированы в основную группу (ОГ, n = 43) и контрольную группу (КГ, n = 44).

В основной группе пЧКВ выполнялось в сочетании ДИПК, в КГ выполнялось только пЧКВ. Дистантное ишемическое перпосткондиционирование включало 4 последовательных пятиминутных циклов компрессии/декомпрессии верхней конечности манжетой для неинвазивного измерения артериального давления, проводимых во время ишемии и через 90 минут после реперфузии. Пациенты ОГ и КГ получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим протоколам лечения ОИМпСТ (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №59 от 06.06.2017). Группы были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим характеристикам, а также лабораторным и ангиографическим показателям на момент госпитализации.

Исходно, через 6, 12 и 24 ч после госпитализации определяли концентрацию высокоспецифического тропонина I (ТnI) в крови. Площадь под кривой (AUC) зависимости концентрации ТnI от времени рассчитывали в программе Advanced Grapher 2.2. методом интегрирования функции, описывающей кривую. Биохимический анализ крови выполнялся исходно и двукратно в течение 48 ч после реваскуляризации. Анализ концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в крови, а также МРТ сердца с контрастированием для оценки параметров ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) (индекс спасенного миокарда (ИСМ), зона некроза (ЗН), зона риска (ЗР) ЛЖ, микроваскулярная обструкция (МВО)) и показателей внутрисердечной гемодинамики (фракция выброса (ФВ) ЛЖ) проводились на 7-10 сутки и через 6 месяцев от развития ИМпСТ.

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением проводилась на томографе Siemens Aera напряженностью 1,5 Т. Оценка показателей внутрисердечной гемодинамики, ЗР выполнялась в режиме True Fast Imaging with Steady-state Precession true; ЗН и МВО – в режиме Phase Sensitive Inversion Recovery. Расчет ЗР выполнялся также с использованием двух независимых ангиографических шкал: Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) и Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vivid 7 (General Electric).

Определение ТnI в плазме крови выполнялось методом хемилюминисцентного иммуноферментного анализа на микрочастицах на аппарате ARCHITECT analyzer CI8200 Abbott. Определение уровня NTproBNP

проводилось стандартным электрохемилюминесцентным методом тест-системами на иммунохимических анализаторе линии Elecsys. Биохимические показатели крови оценивались кинетическим методом на автоматическом анализаторе «AU-680» с использованием наборов Beckman Coulter.

Комбинированная конечная точка (КТ) исследования включала смерть от кардиальных причин, экстренную госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН и повторный ИМ в течение 36 месяцев наблюдения.

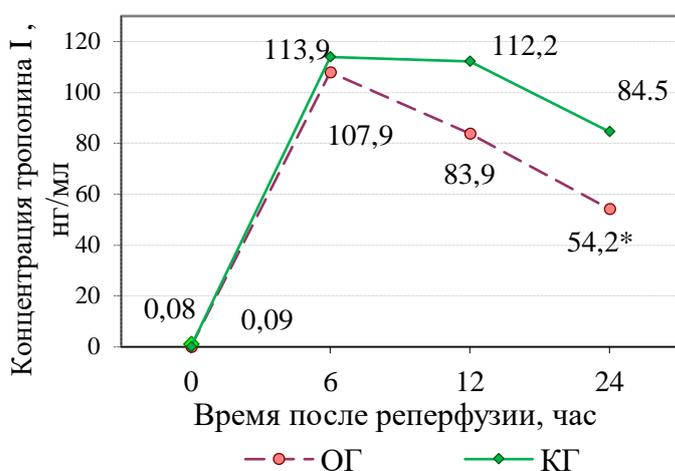
Анализ результатов проводили с помощью программ STATISTICA 8.0 и IBM SPSS 25.0. Количественные показатели тестировали на соответствие нормальному распределению с применением критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилк. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ – 25-й перцентиль, UQ – 75-й перцентиль), номинальные переменные - в виде абсолютной частоты (n) и относительной частоты со стандартной ошибкой ($p \pm Sp$). Статистическую значимость различий переменных оценивали с помощью двустороннего F-критерия Фишера, U-критерия Манн-Уитни, парного T-критерия Вилкоксона, рангового критерия Фридмана (Friedman ANOVA χ^2). Величину различий показателей в динамике определяли методом Д. Керби по относительному размеру эффекта (r_w): $r_w < 0,30$ – отсутствие, $r_w = 0,31-0,49$ – малый, $r_w = 0,50-0,79$ – средний, $r_w \geq 0,80$ – большой (по критериям Д. Коэна). Вычисляли коэффициенты корреляции: Спирмена (r_s) и точно-бисериальный (r_{pb}). Проводили расчет относительного риска (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Для определения прогностической значимости показателей строили ROC-кривую с расчетом площади под ней (AUC). Критерием определения оптимального порога отсечения являлся баланс между чувствительностью и специфичностью. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана–Мейера. Для сравнения кумулятивных функций бессобытийной выживаемости использовали лог-ранговый критерий (LR). Комплекс прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания определяли методом бинарной логистической регрессии. Проверку значимости коэффициентов регрессии проводили при помощи статистики Вальда. Для каждой переменной рассчитывали ОШ с 95% ДИ. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05. При множественных парных сравнениях использовали поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка повреждения миокарда левого желудочка по данным анализа уровня высокоспецифического тропонина I

В КГ кинетическая кривая концентрации ТнІ, резко поднявшись после поступления в стационар, выходила на плато во временном интервале от 6 до 12 часов, ограниченное 2 максимумами, в то время как график ОГ характеризовался одним пиком концентрации кардиомаркера через 6 часов после реперфузии (рисунок 1). Медиана концентрации ТнІ через 24 часа после реканализации ИСА в ОГ была меньше, чем в КГ (54,16 (35,47; 77,36 и 84,5 (42,11; 129,33) нг/мл соответственно, $p=0,03$).

Площадь под кривой (AUC) концентрации ТнІ в течение 24 часов в ОГ составила 235 (126; 279), что на 25% меньше, чем в КГ (315 (207; 475), $p=0,018$) (рисунок 2).



* – различия с КГ ($p=0,03$)

Рисунок 1 – Динамика концентрации тропонина I у пациентов ОГ и КГ

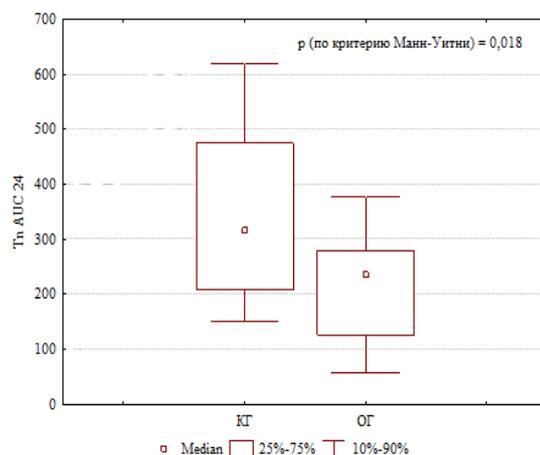


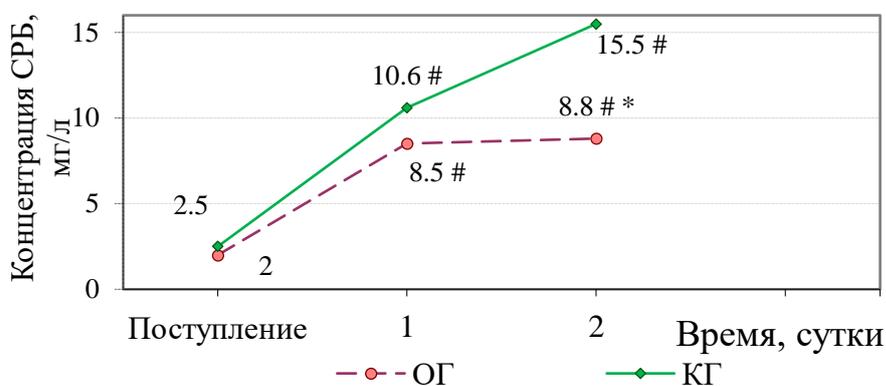
Рисунок 2 –Площадь под кривой тропонина I у пациентов ОГ и КГ, (Me (LQ; UQ))

Неспецифические лабораторные показатели повреждения миокарда

Для обеих групп исследования было характерно выраженное повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме крови через сутки ($p<0,001$) с последующим снижением к 48 часу после госпитализации ($p<0,001$).

Несмотря на достоверное уменьшение ко вторым суткам, через 48 часов значения концентрации данных лабораторных показателей в КГ оставались выше, чем при поступлении в стационар ($p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,016$, $p<0,001$ соответственно), а в ОГ концентрации АЛТ и КФК не отличались от исходных значений ($p=0,082$ и $p=0,217$ соответственно), что обусловлено более сильным эффектом снижения концентрации АЛТ в ОГ ($r_w=0,88$ относительно $r_w=0,52$ в КГ) и КФК ($r_w=0,94$ относительно $r_w=0,86$ в КГ) в период с 24 до 48 часов.

В КГ наблюдался устойчивый рост концентрации С-реактивного белка (СРБ) в течение 48 часов (рисунок 3). В ОГ после выраженного повышения уровня данного показателя в первые сутки его концентрация в течение последующих 24 часов не изменялась ($p=0,287$). Через 48 часов после реперфузии медиана концентрации маркера воспаления в ОГ была меньше, чем в КГ ($p=0,046$).



* – различия с КГ ($p=0,015$)

- различия с данными при поступлении ($p<0,001$)

Рисунок 3 – Динамика концентрации СРБ у пациентов ОГ и КГ

В остром периоде ИМпСТ не выявлено различий ОГ и КГ по концентрации NTproBNP в крови (823 (437; 1162) и 796 (351; 1929) нг/мл соответственно, $p=0,61$). Через 6 месяцев в обеих группах отмечено существенное снижение концентрации данного маркера ($p < 0,001$), но в КГ медиана показателя была значимо больше, чем у пациентов ОГ (334 (222; 638) и 215 (123; 344) нг/мл соответственно, $p=0,036$).

МРТ-показатели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда ЛЖ

На 7-10 сутки и через 6 месяцев после развития ИМпСТ значения ЗН ЛЖ были значимо выше у пациентов КГ по сравнению с ОГ (таблица 1). В обеих группах к 6 месяцу наблюдалось уменьшение значений данного показателя ($p<0,001$), что подтверждается большим размером r_w в ОГ и КГ (0,87 и 0,81 соответственно).

Таблица 1 – Показатели ЗН ЛЖ у пациентов ОГ и КГ на 7-10 сутки и через 6 месяцев от развития ОИМпСТ (Me (LQ; UQ)), мл.

ЗН ЛЖ	Группа		p
	ОГ	КГ	
7-10 сутки	44,8 (33,6; 55,5)	52,7 (35,5; 73,9)	0,039
Через 6 месяцев	34 (25,8; 39,8)	46 (32,8; 55)	0,004

В период острого ИМпСТ не выявлено различий групп исследования по медианам абсолютных размеров ЗР (по данным МРТ) (74,8 (59,4; 92,1) мл в ОГ и 75,6 (60; 93,1) мл в КГ, $p=0,772$) и по показателю ЗР к объему миокарда (ОМ) ЛЖ, оцененному при помощи ангиографических шкал и МРТ (таблица 2).

Таблица 2 – Показатель ЗР относительно ОМ ЛЖ у пациентов ОГ и КГ в остром периоде ИМпСТ (Ме (LQ; UQ)), %

Группа	Ангиографическая шкала		МРТ
	APPROACH	BARI	
ОГ	44,5 (41,2; 47,7)	37,5 (27,4; 41,3)	40 (35; 45)
КГ	44,5 (36,5; 47,7)	36,9 (28,6; 41,7)	43 (34; 49)
p	0,609	0,806	0,232

Основная и контрольная группы различались по показателям отношения ЗН к ЗР и индексу спасенного миокарда, что свидетельствует об ограничении размера повреждения сердца у пациентов, перенесших ОИМпСТ и прошедших процедуру ДИПК (рисунки 4, 5).

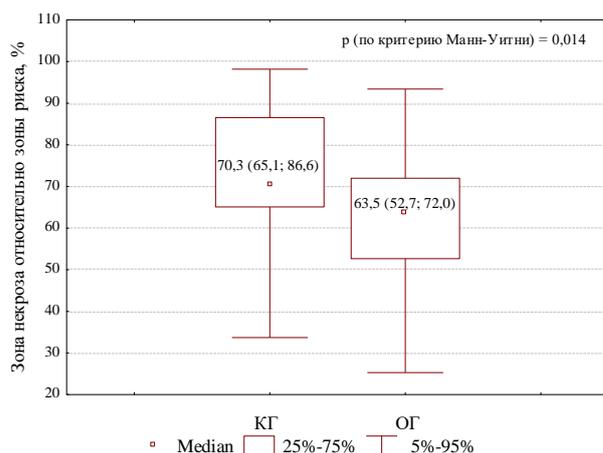


Рисунок 4 – Показатели ЗН/ЗР ЛЖ у пациентов ОГ и КГ на 7-10 сутки ОИМпСТ (Ме (LQ; UQ), %

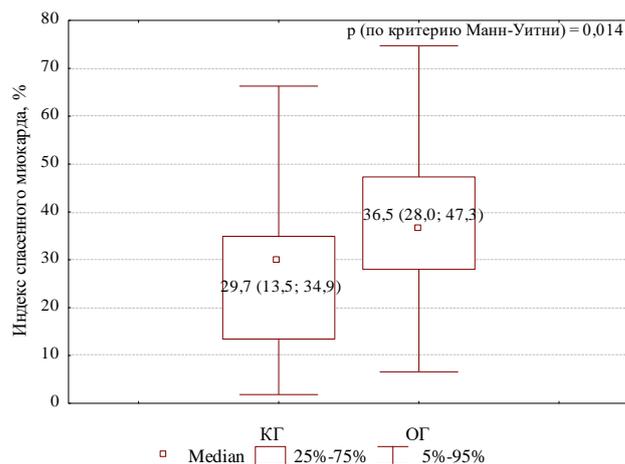


Рисунок 5 – Показатели ИСМ ЛЖ у пациентов ОГ и КГ на 7-10 сутки ОИМпСТ (Ме (LQ; UQ), %

Для оценки динамики ИРП миокарда в течение 6 месяцев после ОИМпСТ использовали показатель отношения ЗН к ОМ ЛЖ. Если в ОИМпСТ не было выявлено различий ОГ и КГ по данному показателю ($p=0,237$), то через 6 месяцев медиана ЗН/ОМ ЛЖ была ниже в ОГ ($p=0,017$), что связано с положительной динамикой данного показателя у пациентов после ДИПК ($p<0,001$) при отсутствии таковой в КГ ($p=0,388$) (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели отношения ЗН к ОМ ЛЖ у пациентов в ОГ и КГ на 7-10 сутки и через 6 месяцев от развития ОИМпСТ (Ме (LQ; UQ)), %

Показатель	Группа		p
	ОГ	КГ	
ЗН/ОМ на 7-10 сутки	24,7 (19,6; 30,3)	26,0 (22,2; 34,5)	0,237
ЗН/ОМ через 6 месяцев	20,6 (15,2; 36,7)	26,9 (18,6; 32,4)	0,017

Несмотря на то, что не было выявлено межгруппового различия по частоте развития МВО в остром периоде ИМпСТ ($p=0,444$), абсолютное значение объема МВО, а также отношение МВО к ОМ ЛЖ в ОГ были меньше, чем в КГ ($p=0,049$ и $p=0,046$ соответственно) (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели МВО у пациентов ОГ и КГ в ОИМпСТ (Ме (LQ; UQ)), %

Показатель	Группа		p
	ОГ	КГ	
МВО, n (%)	20 (46,5)	25 (56,8)	0,444
МВО, мл (Ме (LQ; UQ))	1,9 (1,4; 2,9)	2,5 (1,8; 8,1)	0,049
МВО/ОМ ЛЖ %, (Ме (LQ; UQ))	0,94 (0,79; 1,37)	1,5 (0,89; 3,66)	0,046

МРТ-показатели внутрисердечной гемодинамики

Основная и контрольная группы не различались по медианным значениям КДО ЛЖ на 7-10 сутки (165 (138; 187) и 166 (133; 193) мл соответственно, $p=0,974$) и через 6 месяцев после ОИМпСТ (157 (134; 180) и 172 (136; 213) мл соответственно, $p=0,309$). При этом в КГ выявлено достоверное увеличение КДО ЛЖ к 6 месяцу наблюдения до 172 (136; 213) мл ($p=0,01$). Также не получено различий ОГ и КГ по значениям КСО ЛЖ на 7-10 сутки (81 (59; 112) мл и 87 (68; 128) мл соответственно, $p=0,119$) и через 6 месяцев после ОИМпСТ (78 (61; 110) мл и 103 (75; 137) мл соответственно, $p=0,157$).

В остром периоде ИМпСТ группы не различались по медианам ФВ ЛЖ ($p=0,08$) (таблица 5). К 6 месяцу ФВ ЛЖ в КГ была значительно ниже, чем в ОГ ($p<0,001$), что явилось следствием отрицательной динамики данного показателя у пациентов КГ ($p<0,001$) при отсутствии таковой в ОГ ($p=0,063$).

Таблица 5 – Динамика ФВ ЛЖ после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИПК в остром периоде и через 6 месяцев от развития ОИМпST (Me (LQ; UQ)), %

Показатель	Группа		p
	ОГ	КГ	
ФВ ЛЖ на 7-10 сутки, %	50 (46; 54)	44 (39; 55)	0,08
ФВ ЛЖ через 6 месяцев, %	50 (45; 55)	39 (34; 49)	<0,001

В ОГ и КГ были сопоставимы по доле пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 55\%$ в период госпитализации пациентов с ОИМпST (22% и 26% соответственно, $p=0,71$). Через 6 месяцев сохраненную ФВ ЛЖ чаще выявляли в ОГ (25% пациентов по сравнению с 5% в КГ, $p=0,01$).

Прогноз течения заболевания у пациентов с ОИМпST после пЧКВ

К 36 месяцу после ОИМпST доля пациентов с неблагоприятными клиническими исходами была значительно больше в КГ: 45,5% по сравнению с 20,9% в ОГ ($p=0,015$). В первые 12 месяцев после пЧКВ не выявлено межгрупповых различий по частоте достижения КТ исследования (16,3% в ОГ и 18,2% в КГ, $p=0,815$), но в период от 12 до 36 месяцев КТ в ОГ фиксировались реже, чем в КГ (4,6% и 27,3% соответственно, $p=0,005$). Отмечены межгрупповые различия и по «бессобытийной выживаемости» ($LR=1,99$, $p=0,047$) (рисунок 6).

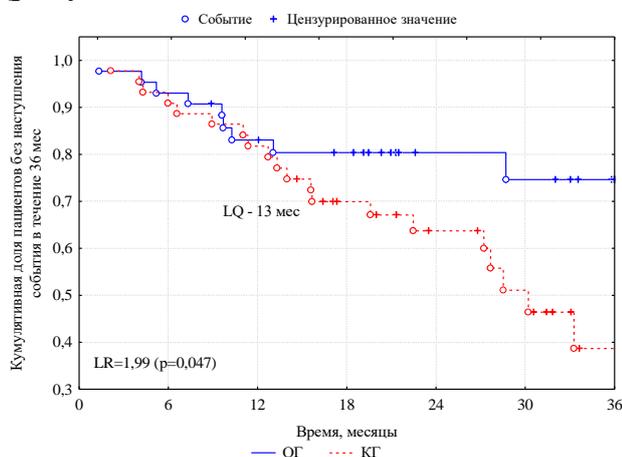


Рисунок 6 – Кумулятивные доли пациентов без наступления кардиальных событий в группах исследования в течение 36 месяцев после ОИМпST

Кривые Каплана-Мейера в ОГ и КГ в первые 12 месяцев после ОИМпСТ визуально не различались, с 12 до 36 месяцев выживаемость интенсивно снижалась лишь в КГ. У 25% пациентов КГ неблагоприятные события наступали в течение первых 13 месяцев после ОИМпСТ. Выявлена статистически значимая связь МРТ-показателей ИРП миокарда и ФВ ЛЖ с неблагоприятными клиническими исходами в течение 36 месяцев после пЧКВ. Наиболее тесно частота и срок наступления клинических событий связаны с ЗН ЛЖ на 7-10 сутки ОИМпСТ (соответственно $r_{pb}=0,65$ ($p=0,017$) и $r_s=-0,45$ ($p=0,048$)). Пациенты, достигшие и не достигшие КТ, различались по ЗН ЛЖ на 7-10 сутки (54,7 (46,2; 70,6) мл и 43 (32,5; 57,7) мл соответственно, $p=0,021$ и к 6 месяцу от ОИМпСТ (46,2 (33,3; 52,4) мл и 35,4 (25,7; 40,2) мл соответственно, $p=0,048$). (рисунок 7).

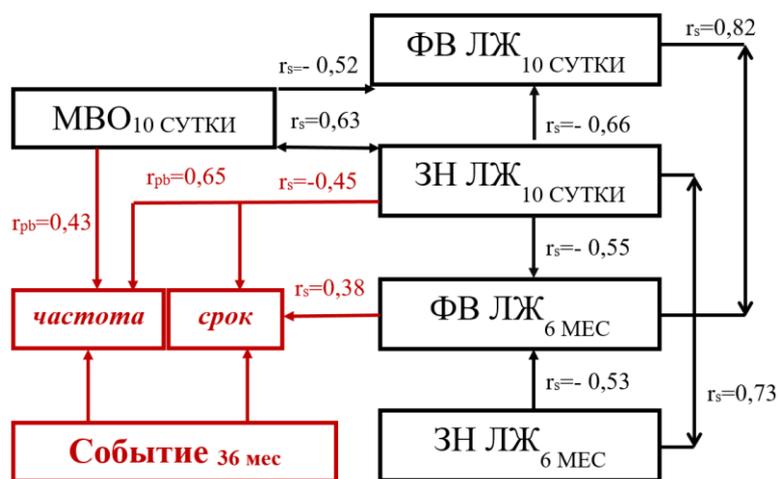


Рисунок 7 – Корреляции исследуемых показателей у пациентов с ОИМпСТ

К 6 месяцу в КГ и ОГ выявлено 52% и 23% случаев ИКМП (ФВ ЛЖ <40%) соответственно ($p=0,022$). Зависимость неблагоприятного течения заболевания от ЗН ЛЖ в остром периоде ОИМпСТ подтверждают результаты ROC-анализа ($AUC - 0,83 \pm 0,068$, 95% ДИ: 0,7-0,95) (рисунок 8).

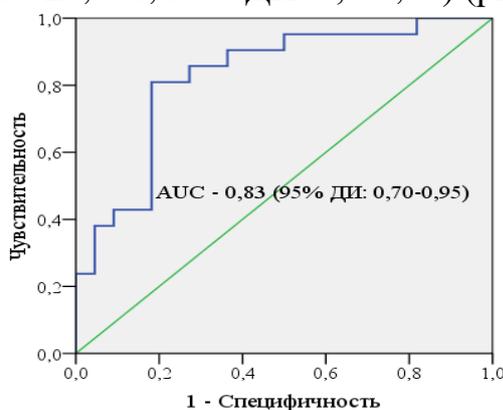


Рисунок 8 – ROC-кривая классификации пациентов по течению заболевания к 6 месяцу после ОИМ на основании ЗН ЛЖ на 7-10 сутки

Прогностически неблагоприятным было значение ЗН ЛЖ на 7-10 сутки ОИМпСТ >52 мл по данным МРТ (чувствительность – 81%, специфичность – 82%). Значения ЗН ЛЖ выше порогового имели 54,5% пациентов КГ и 25,6% пациентов ОГ ($p=0,029$). Пациенты ОГ и КГ, имевшие на 7-10 сутки развития инфаркта миокарда ЗН ЛЖ >52 мл, не различались по частоте достижения КТ исследования (соответственно 45,5% и 54,2%, $p=0,636$).

С полученным пороговым значением ЗН ЛЖ была связана и «бессобытийная выживаемость» после ОИМпСТ ($LR=2,31$, $p=0,021$) (рисунок 8). У 25% пациентов с ЗН ЛЖ >52 мл КТ зафиксирована через 13 месяцев, при меньших значениях ЗН ЛЖ - к 28 месяцу. У 50% пациентов с ЗН ЛЖ >52 мл неблагоприятные клинические события наступили к 28 месяцу.

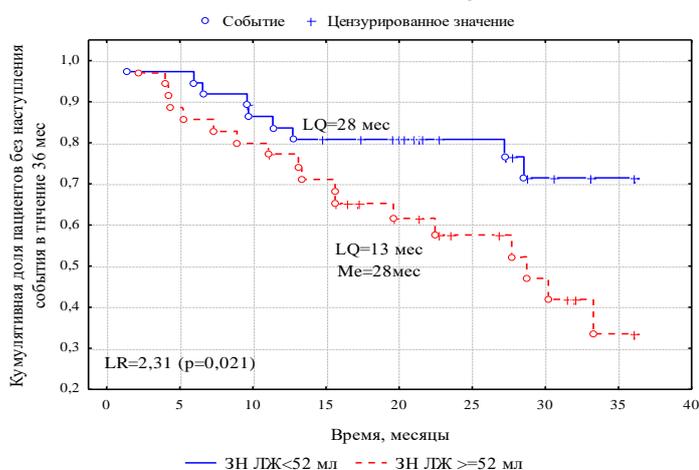


Рисунок 9 – Кумулятивные доли пациентов без наступления кардиальных событий в зависимости от ЗН ЛЖ на 7-10 сутки развития ОИМпСТ

Факторы, ассоциированные с ЗН ЛЖ > 52 мл в ОИМпСТ

Сравнительный анализ групп по доле пациентов с наличием факторов риска (ФР) развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии показал, что ОГ и КГ не различались по доле лиц > 45 лет ($p=0,853$) и мужского пола ($p=0,198$), частоте случаев гиперхолестеринемии (ГХС) ($p=0,401$), артериальной гипертензии (АГ) II-III степени ($p=0,168$), гипергликемии при поступлении в стационар ($p=0,876$), курения в анамнезе ($p=0,202$), избыточной массы тела ($p=0,963$), введения нитроглицерина ($p=0,391$), морфина ($p=0,607$) и фентанила на догоспитальном этапе ($p=0,251$).

Для определения показателей, связанных с увеличением ЗН ЛЖ на 7-10 сутки ОИМпСТ, были сформированы подгруппы пациентов, экспонированных и не экспонированных к изучаемым ФР. В КГ значения ЗН ЛЖ >52 мл на 7-10 сутки ОИМпСТ были ассоциированы с применением фентанила на догоспитальном этапе (ОР – 1,82 (1,3-2,56), $p=0,002$). Риск увеличения ЗН ЛЖ возрастал в 1,76 раз у лиц мужского пола старше 45 лет,

которым вводился фентанил (ОР – 1,76 (1,27-2,43)). Наибольшее значение ОР получено при сочетании АГ II-III степени и ГХС (ОР – 1,85 (1,33-2,56)). В ОГ не выявлено связи изучаемых ФР с ЗН ЛЖ >52 мл в раннем сроке ОИМпСТ по данным МРТ.

Комплекс независимых факторов неблагоприятного течения заболевания в период 36 месяцев после развития ОИМпСТ

Для определения комплекса независимых факторов неблагоприятного течения заболевания у пациентов КГ был применен прямой пошаговый метод бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной выступал показатель ЗН ЛЖ на 7-10 сутки ОИМпСТ. Спектр независимых переменных включал мужской пол, возраст >45 лет, ИМТ >25, курение, гипергликемию при поступлении в стационар, ГХС, АГ II-III степени, применение фентанила, морфина или нитроглицерина на догоспитальном этапе, а также взаимодействие указанных переменных. В итоговую прогностическую модель вошли 2 переменные взаимодействия: ГХС у лиц с АГ II-III степени и применение фентанила у пациентов мужского пола старше 45 лет (таблица 6). В соответствии с коэффициентами регрессии обе переменные взаимодействия вносили равноценный вклад в прогнозирование увеличения ЗН ЛЖ выше установленного порогового значения. Высокую вероятность увеличения ЗН ЛЖ на 7-10 сутки ОИМпСТ >52 мл и более имели пациенты с наличием хотя бы одного из выделенных прогностических критериев. Полученная многофакторная модель характеризовалась сбалансированностью параметров точности прогнозирования (чувствительность – 75,9%, специфичность – 80,0%, безошибочность – 77,8%).

Таблица 6 – Параметры модели прогнозирования увеличения ЗН ЛЖ >52 мл на 7-10 сутки ОИМпСТ по данным МРТ в КГ

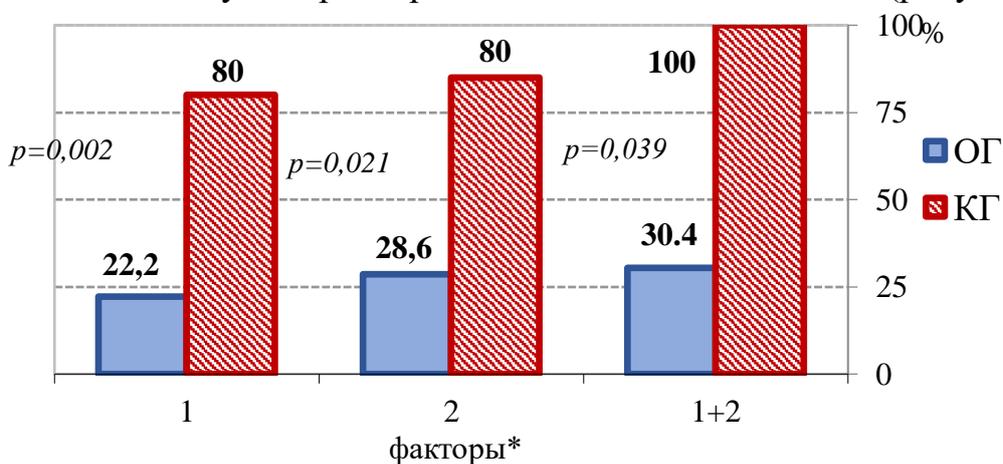
Независимая переменная	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
		χ^2	p	
ГХ * АГ II-III степени	2,39 ± 0,98	6,02	0,014	10,95 (1,62-74,06)
Мужской пол * возраст >45 лет * применение фентанила	2,55 ± 1,24	4,27	0,039	12,84 (1,14-44,73)
Константа	-1,11 ± 0,58	9,15	<0,001	-

Оценка качества приближения полученной статистической модели показала, что общая значимость всей модели высока ($\chi^2 = 11,61$, $p=0,003$).

Значение $\chi^2=0,047$ в тесте Хосмера-Лемешоу, сравнивающем эмпирические и теоретические (предсказанные по модели) частоты соответствовало уровню значимости $p=0,977$. Поскольку $p>0,05$, полученную регрессионную модель можно признать адекватной при установлении пороговой вероятности 0,5.

Тестирование созданной модели выполнено на независимой выборке, включающей 30 пациентов с ОИМпСТ, эффективность прогнозирования которой составила 76,7%. Точно предсказаны 75% случаев ЗН ЛЖ >52 мл и 78,6% случаев ЗН ЛЖ ≤ 52 мл. Таким образом, обучающая и тестовая выборки пациентов с ОИМпСТ сопоставимы по значениям параметров информационной способности предложенной модели прогнозирования увеличения ЗН ЛЖ на 7-10 сутки ОИМпСТ

У пациентов с наличием выделенных прогностических критериев ИРП применение ДИПК в сочетании с пЧКВ способствовало значительному уменьшению частоты случаев размера ЗН ЛЖ >52 мл в ОИМпСТ (рисунок 9).



*Примечание: фактор 1 - АГ II-III степени в сочетании с ГХС; 2 - мужской пол, возраст старше 45 лет, введение фентанила

Рисунок 10 – Развитие ЗН ЛЖ >52 мл в остром периоде ИМпСТ у пациентов после пЧКВ в сочетании с ДИПК и изолированного пЧКВ при наличии факторов риска ИРП

У пациентов с АГ II-III степени и сопутствующей гиперхолестеринемией ДИПК в сочетании с пЧКВ снижали риск распространения инфаркта (ЗН ЛЖ >52 мл) в 3,57 раза (ОР – 0,28 (95% ДИ: 0,08-0,96)). Применение разработанного метода кардиопротекции также уменьшало риск развития ЗН ЛЖ >52 мл в 2,94 раза (ОР – 0,34 (95% ДИ: 0,11-0,93)) у лиц мужского пола старше 45 лет, которым на догоспитальном этапе вводился фентанил. При сочетании двух прогностических критериев финальный размер инфаркта >52 мл наблюдался в 100% случаев при изолированном пЧКВ и у 30,4% пациентов после пЧКВ в сочетании с ДИПК ($p=0,039$).

Выполненный расчет экономической эффективности показал, что стандартное лечение пациентов с ОИМпСТ ассоциировалось с общей суммой расходов в размере 94 597,00 BYN, из которых 56 096,80 BYN относились к непрямым потерям. Использование метоДИПКи ДИПК характеризовалось снижением общих затрат на 34% (32 191,20 BYN) за счет большего количества случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в КГ.

Таким образом, применение ДИПК в сочетании с пЧКВ снижает риск развития ЗН ЛЖ более 52 мл по данным МРТ у пациентов с наличием факторов неблагоприятного прогноза. В связи с этим разработана тактика пошагового отбора пациентов для выполнения процедуры ДИПК (рисунок 10).

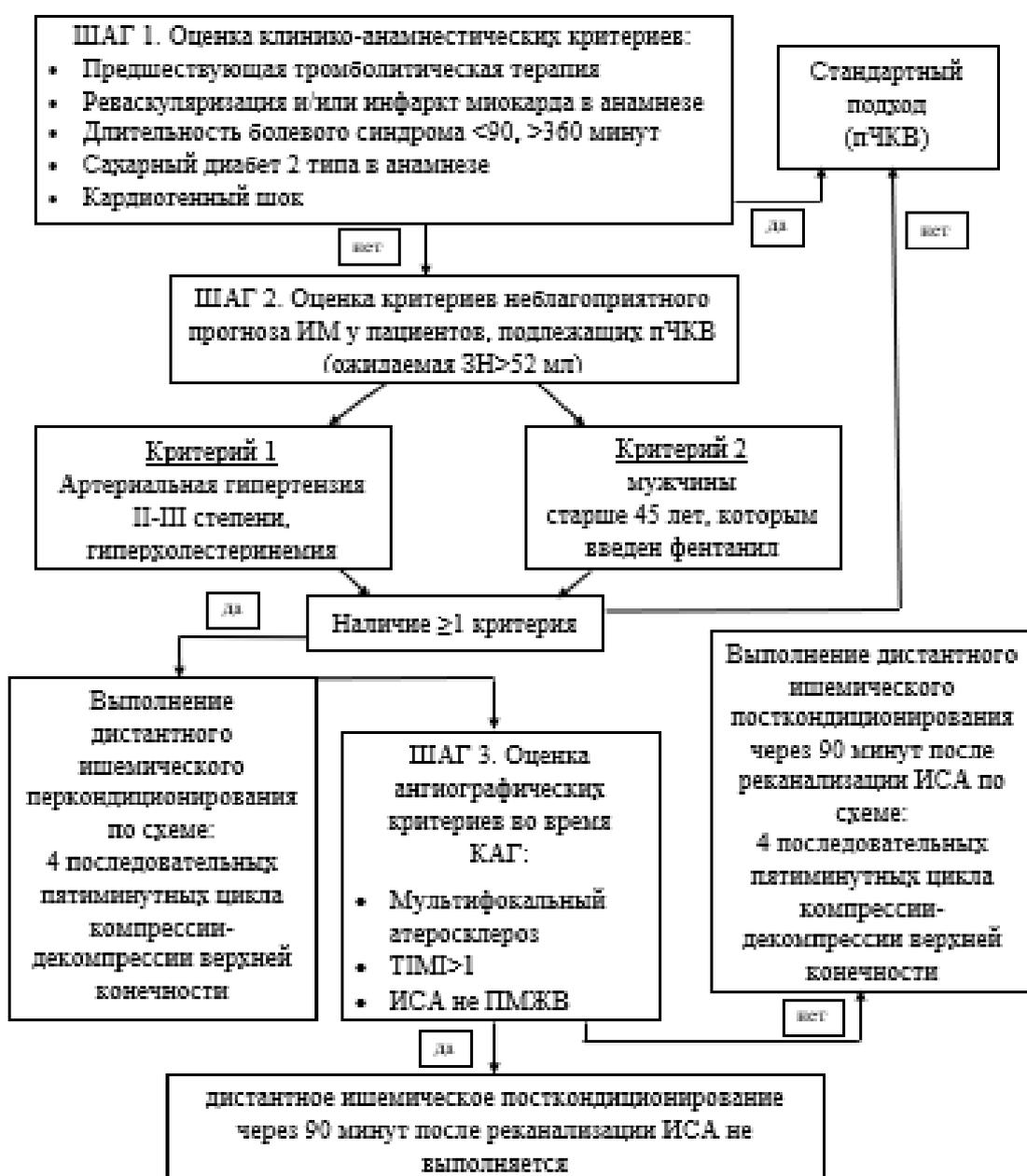


Рисунок 11 – Пошаговый отбор пациентов с ОИМпСТ для выполнения ДИПК

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработанный метод комбинированного дистантного ишемического кондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством, включающий 4 последовательных пятиминутных цикла компрессии/декомпрессии верхней конечности во время ишемии и через 90 минут после реканализации инфаркт-связанной артерии, способствовал ограничению реперфузионного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, о чем свидетельствовали результаты сравнительного анализа содержания в крови высокочувствительного тропонина I: более низкие значения концентрации к 24 часу развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (54,2 нг/мл по сравнению с 84,5 нг/мл при изолированном первичном чрескожном коронарном вмешательстве, $p < 0,001$) и площади под кинетической кривой (AUC_{24} - 235 (126; 279) по сравнению с 315 (207; 475) при изолированном первичном чрескожном коронарном вмешательстве, $p = 0,018$). Положительное влияние предложенного метода подтверждала и динамика неспецифических лабораторных маркеров повреждения миокарда: более выраженный, чем после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства, эффект снижения концентрации АЛТ ($r_w = 0,88$ и $r_w = 0,52$ соответственно) и КФК ($r_w = 0,94$ и $r_w = 0,86$ соответственно). Сочетание первичного чрескожного коронарного вмешательства и дистантного ишемического перпосткондиционирования приводило к уменьшению активности воспалительного процесса, на что указывал уровень С-реактивного белка в крови через 2 суток от начала инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (8,8 (4,5; 13,9) мг/л по сравнению с 15,5 (7,1; 42,2) мг/л после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства) [1, 2, 8, 9, 12, 13, 14, 15].

2. Преимущество комбинации первичного чрескожного коронарного вмешательства и дистантного ишемического перпосткондиционирования в уменьшении ишемически-реперфузионного повреждения миокарда демонстрировали также и такие показатели визуализации сердца методом МРТ, как индекс спасенного миокарда (36,5 (28; 47,3)% по сравнению с 29,7 (13,5; 34,9)% при изолированном первичном чрескожном коронарном вмешательстве, $p = 0,014$), значения абсолютного показателя зоны некроза левого желудочка в остром ($p = 0,039$) и среднесрочном периодах инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST ($p = 0,004$), отношение зоны некроза к зоне риска левого желудочка на 7-10 сутки от развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST ($p = 0,014$), отношение зоны некроза к объему миокарда левого желудочка через 6 месяцев наблюдения ($p = 0,017$). После

применения дистантного ишемического перипосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством пациенты характеризовались меньшим объемом микроваскулярной обструкции (1,9 (1,4; 2,9) мл относительно 2,5 (1,8; 8,1) мл при изолированном первичном чрескожном коронарном вмешательстве, $p=0,049$) и более низкой долей микроваскулярной обструкции в общем объеме миокарда левого желудочка (0,94 (0,79; 1,37)% относительно 1,5 (0,89; 3,66)% при изолированном первичном чрескожном коронарном вмешательстве, $p=0,046$) [3, 4, 10, 12, 13].

3. Сочетание первичного чрескожного коронарного вмешательства и дистантного ишемического перипосткондиционирования предотвращало прогрессирование ремоделирования сердца в течение 6 месяцев после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, о чем свидетельствовали отсутствие отрицательной динамики показателей конечно-диастолического объема ($p=0,37$), конечно-систолического объема ($p=0,055$), фракции выброса левого желудочка ($p=0,065$) и более низкая, чем после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства, концентрация NTproBNP в крови (215 (123; 344) нг/мл и 334 (222; 638) нг/мл соответственно, $p=0,036$). Кардиопротективный эффект дистантного ишемического перипосткондиционирования выражался в уменьшении доли пациентов с признаками ишемической кардиомиопатии в среднесрочном периоде после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (23% по сравнению с 52% после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства, $p=0,022$) [2, 3, 4, 7, 11].

4. Применение дистантного ишемического перипосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством приводило к снижению частоты наступления неблагоприятных клинических исходов (повторные экстренные госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, повторный инфаркт миокарда и смерть от кардиальных причин) в течение 36 месяцев (20,9% в сравнении с 45,5% после изолированного первичного чрескожного коронарного вмешательства, $p=0,015$) и повышению выживаемости в период от 12 до 36 месяцев (LR=1,99, $p=0,047$) после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Наиболее тесно частота и срок наступления клинических событий были связаны с объемом зоны некроза левого желудочка на 7-10 сутки острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (соответственно $grb=0,65$ ($p=0,017$) и $rs=-0,45$ ($p=0,048$)). Полученное с применением ROC-анализа значение зоны некроза левого желудочка >52 мл на 7-10 сутки острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии (AUC – $0,83 \pm 0,068$, 95% ДИ: 0,7-0,95) являлись прогностическим

критерием неблагоприятного течения заболевания в последующие 36 месяцев наблюдения (чувствительность – 81%, специфичность – 82%) [5].

5. С зоной некроза левого желудочка >52 мл в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии были ассоциированы следующие показатели: наличие у пациентов гиперхолестеринемии в сочетании с артериальной гипертензией II-III степени (ОР – 1,85 (95% ДИ: 1,33-2,56)); применение фентанила на догоспитальном этапе у лиц мужского пола старше 45 лет (ОР – 1,76 (95% ДИ: 1,27-2,43)). Модель, основанная на комплексном использовании данных критериев, продемонстрировала чувствительность – 75,9%, специфичность – 80% [5, 6].

6. С учетом полученных клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных, ангиографических данных и с применением комплекса независимых прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания была разработана тактика пошагового отбора пациентов для выполнения дистантного ишемического перепосткондиционирования в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с наибольшим ожидаемым кардиопротективным эффектом. Использование метода лечения пациентов с применением дистантного ишемического перепосткондиционирования позволило снизить общие экономические затраты на 34%, что в количественном исчислении составило 32 191,20 BYN [6].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Проведению дистантного ишемического перекондиционирования подлежат пациенты в возрасте 18-75 лет со впервые развившимся острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST длительностью болевого синдрома 90-360 минут, которым планируется выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства [16, 17].

2. Проведению позднего дистантного ишемического посткондиционирования подлежат пациенты через 90 минут после реканализации инфаркт-связанной артерии, если по данным коронароангиографии было выявлено однососудистое окклюзированное поражение передней межжелудочковой ветви бассейна левой коронарной артерии [16, 17].

3. При госпитализации пациента с острым инфарктом миокарда в случае выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства следует провести оценку прогностических критериев неблагоприятного

течения заболевания (критерий 1 – артериальная гипертензия II-III степени с гиперхолестеринемией; критерий 2 – введение фентанила на догоспитальном этапе лицам мужского пола старше 45 лет). К целевой группе для выполнения дистантного ишемического перепосткондиционирования относятся пациенты с наличием хотя бы одного из указанных критериев [16, 17].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Коренева, Е.А. Эффективность дистантного ишемического перепосткондиционирования в комбинации с поздним посткондиционированием у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е.А. Коренева // Кардиология в Беларуси. – 2018. – Том 10, № 3. – С. 328–339.
2. Ишемическое дистантное кондиционирование у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Том 11, №5. – С. 715–729.
3. Комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Том 36, №2. – С. 76–84.
4. Среднесрочные результаты внутрисердечной гемодинамики у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после дистантного ишемического перепосткондиционирования в комбинации с поздним посткондиционированием / Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок // Медицинские новости. – 2021. – Том 318, №3. – С. 79–83.
5. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда с применением комбинированного дистантного ишемического кондиционирования в течение 36 месяцев / Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2022. – Том 6, №1. – С. 1466–1473.
6. Прогноз течения заболевания и экономическая эффективность применения пЧКВ в сочетании с дистантным ишемическим перепосткондиционированием и изолированного пЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, Т.В. Ильина, В.И. Стельмашок // Медицинские новости. – 2022. – №12. – С. 63–66.

Материалы конференций и тезисы докладов

7. Оценка среднесрочных результатов после реканализации хронических окклюзий коронарных артерий антеградным доступом / Е.А. Коренева, В.И. Стельмашок, О.А. Зотова, О.Л. Полонецкий, Л.З. Полонецкий, А.Г. Булгак // Сборник работ всероссийского конгресса «Боткинские чтения», РФ, г. Санкт-Петербург 21–22 мая 2018 г. – С. 193–194.

8. Оценка кардиопротективного эффекта метода дистантного ишемического пер-посткондиционирования в борьбе с реперфузионным повреждением у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е. А. Коренева, Т. Л. Денисевич, О.В. Зотова, Д.В. Романовский, В.И. Стельмашок, Л. З. Полонецкий, Булгак А.Г. // Актуальные вопросы современной медицинской науки и организации здравоохранения: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 220-летию учреждения здравоохранения "2 Городская клиническая больница", Минск 26 сент. 2019 г. / Белорусский государственный медицинский университет, 2 Городская клиническая больница; под ред. С.Н.Прусевича. – Электрон. текстовые дан. – Минск: [б. и.], 2019. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – Загл. с контейнера. – С. 143–146.

9. Влияние дистантного ишемического перпосткондиционирования на развитие реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Е.А. Коренева, В.И. Стельмашок, Д.В. Романовский, А.Г. Булгак, Л.З. Полонецкий, Ю.И. Стельмашок, Е.В. Ковш, Э.Э. Жизневская, Н.А. Клышевич // Сборник VI Евразийского конгресса кардиологов, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь 18–19 2018г. – С. 36.

10. Комбинированное дистантное ишемическое кондиционирование как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок // Сборник работ «Боткинские чтения» РФ, г. Санкт-Петербург 23–24.04.2021 г. – С. 142.

11. Среднесрочные кардиопротективные эффекты дистантного ишемического кондиционирования у пациентов с острым инфарктом миокарда. / Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич // Сборник тезисов международной конференции «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2021» Москва, РФ, 13–14 октября 2021 г. – С. 20–21.

12. Дистантное ишемическое кондиционирование в лечении и профилактике раннего реперфузионного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом. /Е.А. Коренева //Сборник статей по результатам 3 конкурса молодых ученых имени академика Сидоренко Г.И., проведенного в рамках II съезда евразийской аритмологической ассоциации и VIII съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Республика Беларусь, г. Минск 16–17.09.2021. – С. 22.

13. Оценка краткосрочных эффектов комбинированного протокола дистантного ишемического кондиционирования в лечении и профилактике реперфузионного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е.А. Коренева, Д.В. Романовский, Т.Л. Денисевич, В.И. Стельмашок //Тезисы докладов по результатам 3 конкурса молодых ученых имени академика Сидоренко Г.И., проведенного в рамках II съезда евразийской аритмологической ассоциации и VIII съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Республика Беларусь, г. Минск 16– 17.09.2021. // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Том 13, №4. Приложение. – С. 107– 108.

14. Состояние сократительной функции левого желудочка и размера зоны инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и мультифокальным поражением коронарных артерий. / К.А. Стельмашок, Т.В. Русак, Ю.И. Стельмашок, Д.В. Романовский, Е.А. Коренева, В.И. Стельмашок // Тезисы докладов республиканского кардиологического форума с международным участием «РНПЦ «Кардиология» – 45 лет достижений» Республика Беларусь, г. Минск 22– 23.09.2022. Кардиология в Беларуси. – 2022. – Том 14, №4. Приложение – С. 109– 110.

15. Неспецифические лабораторные показатели повреждения и воспаления миокарда после пЧКВ в сочетании с ДИПК и изолированного пЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда. / Е.А. Коренева, В.И. Стельмашок //Тезисы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы кардиологии, аритмологии и кардиохирургии» совместно с пленумом белорусского научного общества кардиологов, Республика Беларусь, г. Минск 25– 26.05.2023. Кардиология в Беларуси. – 2023. – Том 15, №2. Электронное приложение. – С. 61– 62.

Патенты

16. Способ профилактики реперфузионного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда: пат. ВУ 22160 / Е.А. Коренева, А.Г. Мрочек, В. И. Стельмашок, Д.В. Романовский, М.В. Басалай, А.В. Гурин, Т.В. Ильина, О.Г. Нижникова. – Оpubл. 26.11.2016.

Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь

17. Метод лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с применением дистантного ишемического перпосткондиционирования № 110-0819: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 16.09.2019 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; А.Г. Мрочек,

В.И. Стельмашок, Д.В. Романовский, Е.А. Коренева, Ю.И. Стельмашок,
С.А. Савенко. – Минск, 2019. – 18 с.

РЭЗІЮМЭ

Коранева Яўгенія Аляксандраўна

Камбініраванае дыстантнае ішымічнае кандыцыяніраванне ў спалучэнні з першасным церазскурным каранарным ўмяшальніцтвам якасці лекавання пацыентаў з вострым інфарктам міякарда з пад'ёмам сегмента ST

Ключавыя словы: востры інфаркт міякарда, рэперфузіённае пашкоджанне, кардыёпратэкцыя, дыстантнае ішымічнае кандыцыяніраванне, зона некроза, фактары рызыкі, аддаленыя результаты

Мэта даследвання: распрацаваць дыферэнцыпаваны падыход да лекавання вострага інфаркта міякарда з пад'ёмам сегмента ST, заснаваны на выкарыстанні спалучэння першаснага церазскурнага каранарнага ўмяшальніцтва і камбініраванага пратакола дыстантнага ішымічнага перпосткандыцыяніравання, у пацыентаў з высокай рызыкай неспрыяльнага цячэння захворвання.

Метады даследвання: клінічныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі і іх навізна: распрацаваны новы метады камбініраванага дыстантнага ішымічнага перпосткандыцыяніравання (ДПК) ў спалучэнні з пЦКУ у пацыентаў з ВІМ. Было ўстаноўлена абмежаванне ішэмічна-рэперфузіённага пашкоджання (за кошт памяншэння зоны некроза (ЗН), мікраваскулярнай абструкцыі і канцэнтрацыі высокачуллівага трапаніна), стрыманне паталагічнага рэмадэліравання міякарда левага жалудачка (ЛЖ) і захавання сісталічнай функцыі ў ранні і аддалены перыяд ІМ у параўнанні з ізаляваным пЦКУ. Даказана зніжэнне частаты наступлення неспрыяльных клінічных вынікаў на працягу 36 месяцаў пасля прымянення ДПК у спалучэнні з пЦКУ ў асоб з ВІМ. Паказана, што памер ЗН ЛЖ ў вострым перыядзе ІМ больш за 52 мл асацыяваны з неспрыяльным цягам захворвання. Вызначаны фактары рызыкі развіцця ЗН ЛЖ ў вострым перыядзе ІМ больш за 52 мл. На падставе атрыманых дадзеных распрацаваны тактычны алгарытм комплекснага метаду лячэння пацыентаў з ВІМ высокай рызыкі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прапанаваны метады можа быць выкарыстаны на стацыянарным этапе, этапе аказання хуткай медыцынскай дапамогі ў вострым ІМ

Вобласць прымянення: кардыялогія, анэстэзіялогія і рэанімацыя, хуткая медыцынская дапамога.

РЕЗЮМЕ

Коренева Евгения Александровна

Комбинированное дистантное ишемическое кондиционирование в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузионное повреждение, кардиопротекция, дистантное ишемическое кондиционирование, зона некроза, факторы риска, отдаленные результаты

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, основанный на использовании сочетания первичного чрескожного коронарного вмешательства и комбинированного дистантного ишемического кондиционирования.

Методы исследования: клинические, инструментальные, статистические.

Результаты и их новизна: разработан новый метод комбинированного дистантного ишемического кондиционирования (ДИПК) в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST (ОИМпST). Было установлено ограничение ишемически-реперфузионного повреждения (за счет уменьшения зоны некроза (ЗН), микроваскулярной обструкции и концентрации высокочувствительного тропонина), сдерживание патологического ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и сохранение его систолической функции в раннем и отсроченном периодах ОИМ по сравнению с изолированным пЧКВ. Доказано снижение частоты наступления неблагоприятных клинических исходов, в течение 36 месяцев после применения ДИПК в сочетании с пЧКВ у лиц с ОИМпST. Показано, что размер ЗН ЛЖ в остром периоде ИМпST более 52 мл ассоциирован с неблагоприятным течением заболевания. Определены факторы риска развития ЗН ЛЖ в остром периоде ИМпST более 52 мл. На основании полученных данных разработан тактический алгоритм комплексного метода лечения пациентов с ОИМпST высокого риска.

Рекомендации по использованию: предложенный метод может быть использован на этапе оказания скорой медицинской помощи и в условиях стационара пациентам с острым ИМпST.

Область применения: кардиология, анестезиология и реанимация, скорая медицинская помощь.

SUMMARY

Koraneva Yauheniya Aliaksandrauna

Remote ischemic conditioning in combination with primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation

Key words: acute myocardial infarction, reperfusion injury, cardioprotection, remote ischemic conditioning, infarct size, risk factors, long-term results

Objective: to develop a target treatment approach for high-risk patients with acute myocardial infarction (MI) with ST segment elevation, which is based on combination of primary percutaneous coronary intervention (pPCI) and protocol of remote ischemic perpostconditioning (RIPerPostC).

Methods: clinical, instrumental, statistical.

Results and their novelty: the original method of RIPerPostC in combination with pPCI in patients with MI has been developed. It was found to limit ischemia-reperfusion injury (by reducing the infarct size (IS), microvascular obstruction and the concentration of high-sensitivity troponin), restraining left ventricular (LV) pathological remodeling and preserving its systolic function in the early and late periods of MI versus isolated pPCI. Adverse clinical outcomes have been proven to be decreased within 36 months after RIPerPostC in combination with pPCI in patients with MI. It has been shown that LV IS more than 52 ml in the acute period of MI is associated with poor prognosis. Risk factors for the development of IS LV greater than 52 ml in the acute period of myocardial infarction have been identified. Based on the data obtained, the tactical algorithm for a complex method of treating high-risk patients with MI was developed.

Recommendations for use: The method can be used in-hospital care and out-hospital emergency medicine to patients with acute MI.

Area of implementation: cardiology, intensive care, emergency medicine.