

ОЦЕНКА РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МИОКАРДА

Воробьева А. В.¹, Бондаренко Б. Б.¹, Барт В. А.¹,
Мальгина М. П.³, Дорофейков В. В.^{1,2}, Кулешова Э. В.¹

Контактная информация:

Кулешова Эльвира Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Пархоменко, д. 15, лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: kuleshova@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 30.01.2019
и принята к печати 14.05.2019.

Резюме

Актуальность. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у больных ИБС в 3–30 % случаев сопровождается повреждением миокарда с повышением содержания тропонина в сыворотке крови, однако его прогностическое значение оценивается неоднозначно. **Цель.** Оценить факторы риска развития кардиальных событий в отдаленном периоде у больных стабильной ИБС с повреждением миокарда после ЧКВ. **Материалы и методы.** В исследование включены 113 больных с стабильной ИБС, которым выполнено плановое ЧКВ. До и через 24 часа после вмешательства определялось содержание тропонина в сыворотке крови. Повторное обследование больных проводилось через 12–18 месяцев (в среднем 15 месяцев). **Результаты.** У 25 больных (22,2 %) после ЧКВ выявлено повышение содержания тропонина более верхнего референсного уровня, у 88 (77,8 %) признаков повреждения миокарда не было. За время наблюдения кардиальные события развились у 25,6 % больных: инфаркт миокарда у 2,6 %, рецидив стенокардии у 23 %. При однофакторном дисперсионном анализе установлено, что значимыми факторами риска кардиальных событий являются возраст, распространенность и степень стенозирования коронарных артерий, сложность стенозов и количество имплантированных стентов. Первые три из этих показателей вошли в итоговую комбинацию пошаговой процедуры дискриминантного анализа, также статистически значимую для прогноза. Дополнительно, в рамках общей линейной модели дискриминантного анализа, была установлена значимость постдилатации и перенесенного ранее инфаркта миокарда. **Заключение.** У больных стабильной ИБС, включенных в исследование, определяющими факторами риска развития кардиальных событий явились распространенность и характер обструктивного поражения коронарного русла, возраст, перенесенный ранее инфаркт миокарда и особенности выполнения ЧКВ. Повреждение миокарда не было идентифицировано как фактор риска рецидива стенокардии или развития ИМ.

Ключевые слова: стабильная ИБС, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), повреждение миокарда, тропонин, кардиальные события.

Для цитирования: Воробьева А.В., Бондаренко Б.Б., Барт В.А. и соавт. Оценка риска кардиальных событий у больных стабильной ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства, сопровождающегося повреждением миокарда. Трансляционная медицина. 2019;6(3):15–24.

RISK ASSESSMENT OF CARDIAC EVENTS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, ACCOMPANIED BY MYOCARDIAL DAMAGE

Vorobyova A. V.¹, Bondarenko B. B.¹, Bart V. A.¹,
Malgina M. P.³, Dorofeykov V. V.^{1,2}, Kuleshova E. V.¹

Corresponding author:

Kuleshova Elvira V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: kuleshova@yandex.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education
«Lesgaft National State University of Physical Education,
Sport and Health, St. Petersburg»

³ AVA-PETER, Saint Petersburg, Russia

Received 30 January 2019;

accepted 14 May 2019.

Abstract

Background. Percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ischemic heart disease (IHD) is followed often by myocardial injury. Up to now there is no mutual agreement to the influence of the perioperative myocardial injury on the long-term prognosis of the IHD patients. **Objective.** The aim of study was to assess the risk factors for the development of cardiac events in the long-term period in patients with stable coronary artery disease with myocardial damage after PCI. **Materials and methods.** The study included 113 patients with stable coronary artery disease who underwent planned PCI. Serum troponin levels were determined before and 24 hours after the intervention. Re-examination of patients was carried out after 12–18 months (average 15 months). **Results.** The post PCI Tn I level over a reference one was registered in 25 patients (22,2 %). During the follow-up period the cardiovascular events took place in 25,6 % patients: acute myocardial infarction (MI) in 3 (2,6 %), angina occurred in 23 %. One-way ANOVA revealed a significant value for cardiac risk events of the patient age, number of stenosed arteries, summary degree of stenosis, and their complicity, number of implanted stents. The first three of them were included in the final combination of the stepwise discriminant analysis. The general linear model of the latter detected additionally statistical significance of the variables “MI in the past” (before PCI) and “number of postdilations“. **Conclusion.** In patients with stable ischemic heart disease, included in the study, the determining risk factors for the development of cardiac events were the prevalence and nature of the obstructive lesion of the coronary bed, age, previous myocardial infarction, and especially the performance of PCI. Myocardial damage was not identified as a risk factor for recurrent angina or myocardial infarction.

Key words: ischemic heart disease, stable angina, percutaneous coronary intervention, myocardial injury, troponin, cardiac events.

*For citation: Vorobyova AV, Bondarenko BB, Bart VA et al. Risk Assessment of Cardiac Events in Patients with Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, Accompanied by Myocardial Damage. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2019;6(3):15–24. (In Russ.)*

Список сокращений:

ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КА — коронарная

артерия; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МЕТ — число метаболических единиц; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ЭКГ — электрокардиография; Тн I — тропонин I.

Введение

Коронарная ангиопластика со стентированием в настоящее время стала рутинным методом лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС). Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является эффективным и достаточно безопасным методом, однако у 3–30 % больных может сопровождаться повреждением миокарда вследствие окклюзии боковых ветвей, дистальной эмболизации, диссекции артерий, no-reflow феномена и других механизмов [1, 2, 3, 4]. Признаком повреждения миокарда является повышение кардиальных маркеров — тропонина (Тн) Т или I или МВ-фракции креатинкиназы (КК МВ). В ряде случаев периоперационное повреждение сердечной мышцы может достигать степени инфаркта миокарда (ИМ), который определяется как ИМ 4а типа [5, 6, 7, 8]. В течение многих лет в литературе обсуждается прогностическое значение повреждения миокарда во время ЧКВ, однако до последнего времени однозначного мнения по этому поводу нет, особенно при вмешательстве у больных стабильной ИБС. В ряде исследований показано значение повышения Тн I и/или МВ-фракции креатинкиназы (КК МВ) как признаков, ассоциированных с увеличением летальности и частоты повторных коронарных эпизодов в ближайшие и отдаленные сроки после ЧКВ [9, 10, 11, 12], другими авторами такая связь не обнаружена [13, 14, 15, 16, 17]. Вместе с тем уточнение факторов, ассоциированных с риском развития коронарных событий у пациентов, перенесших ЧКВ, представляется актуальным для выявления лиц с повышенной вероятностью неблагоприятного исхода и определяет целесообразность оценки уровня кардиальных маркеров после внутрисосудистого вмешательства.

Целью настоящей работы явилась оценка факторов риска развития кардиальных событий в отдаленном периоде у больных стабильной ИБС с повреждением миокарда после ЧКВ.

Материал и методы

В исследование включены 113 больных стабильной ИБС (средний возраст 56 лет — от 32 до 80 лет): 91 мужчина (80,5 %) и 22 женщины (19,5 %), которым в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было выполнено ЧКВ.

Критерии включения: стабильная стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ф. к.), ишемия миокарда, объективизированная при проведении нагрузочных проб, стенокардия, сохраняющаяся на фоне терапии двумя и более антиангинальными препаратами, наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, пригодных для ЧКВ.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек 3 степени и выше, ЧКВ или операция коронарного шунтирования менее чем за 6 месяцев до настоящего вмешательства. Всеми больными было подписано информированное согласие.

У 66 из обследованных больных (58,4 %) в анамнезе были указания на инфаркт миокарда, у 97 (85,8 %) — артериальная гипертензия (АД выше 140/90 мм рт. ст.), у 64 (56,6 %) выявлялась дислипидемия (повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) более 1,8 ммоль/л). Содержание общего холестерина составляло $4,8 \pm 1,30$ ммоль/л, ХС ЛНП — $2,77 \pm 0,99$ ммоль/л. Сахарным диабетом 2 типа страдали 19 больных (16,8 %), нарушение мозгового кровообращения в прошлом было у 6 (5,3 %), атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей — у 3 (2,6 %), курили перед госпитализацией 30 человек (26,5 %). 11 больных (9,7 %) ранее перенесли ЧКВ, 9 (7,9 %) — аортокоронарное шунтирование.

Стандартная схема обследования перед ЧКВ включала в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания, объективный осмотр, выполнение клинического анализа крови, определение уровня глюкозы, креатинина, липидного спектра (биохимические анализаторы «SYSTEM BM 4010», «Boehringer Mannheim», Австрия и «FP-901» фирма «Labsystems», Финляндия). Инструментальные исследования включали электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, нагрузочные тесты с физической нагрузкой с контролем ЭКГ, эхокардиографию, дуплексное исследование брахицефальных артерий. Критерием положительного теста считали развитие типичного приступа стенокардии, сопровождающегося горизонтальной депрессией сегмента ST на 1 мм и более, сомнительным — типичный для больного приступ стенокардии без изменений ЭКГ или со смещением сегмента ST менее 1 мм. Толерантность к нагрузке оценивалась в соответствии с принятой классификацией: до 3,9 МЕТ — низкая; 4–6,9 МЕТ — средняя; 7,0–9,9 — высокая; выше 10 — очень высокая [18]. Средняя величина МЕТ до вмешательства составляла $5,96 \pm 1,32$; медиана МЕТ — 6,1 (3,7; 9,8).

Всем больным выполнялась селективная коронарография по Judkins (ангиографический комплекс «Angioscop-3D», «Siemens», Германия). Поражение одной магистральной артерии выявлено у 63 больных (55,7 %), двух — у 33 (29,2 %), трех — у 12 (10,6 %), четырехсосудистое поражение — у 5 (4,4 %). Процедуру коронарной баллонной ангиопластики со стентированием выполняли по стандартной методике доступом через лучевую

или бедренную артерию в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2014 г. [19].

Непосредственно перед ЧКВ все больные получали антиагреганты в нагрузочной дозе: 300 мг ацетилсалициловой кислоты и 600 мг клопидогреля.

Полная реваскуляризация (устранение всех выявленных стенозов) выполнена у 76 больных (67,3 %), неполная — у 37 (32,7 %). Вмешательство на одной КА производилось у 70 пациентов (61,9 %), на двух — у 38 (33,7 %), на трех КА — у 5 больных (4,4 %).

Один стент имплантирован 52 пациентам, два — 34, три — 18, четыре стента — 4 больным. У 58 человек (51,3 %) установлены стенты с лекарственным покрытием, у 55 (48,7 %) — голометаллические.

Ангиографическая характеристика типов стенозов в каждой из коронарных артерий по степени их сложности (типы А, В и С) проводилась в соответствии с рекомендациями ACC/AHA 1998 г. [20]. Типам стенозов были присвоены баллы (А = 1, В = 2, С = 3), сложением которых получали показатель, отражающий суммарную сложность поражения. Общая тяжесть поражения коронарного русла оценивалась по шкале SYNTAX [21].

Кроме того, суммарную степень стенозирования магистральных коронарных артерий дополнительно оценивали в баллах по Fitzgibbon et al. (1971): 25 % — 1 балл, 50 % — 2 балла, 75–80 % — 3 балла, субокклюзия — 4 балла, окклюзия — 5 баллов [22].

Содержание Tn I до ЧКВ и через 24 часа после процедуры определялось на иммуноферментном автоматическом анализаторе «AxSYM» фирмы «Abbott», США с использованием реагентов и калибровочных материалов того же производителя. Верхним референсным уровнем в соответствии с указаниями производителя реактивов и оборудования считали содержание Tn I, равное 0,4 нг/мл. Послеоперационное повреждение миокарда определяли как повышение содержания маркера выше верхнего референсного уровня. Инфаркт миокарда, связанный с коронарным вмешательством и развившийся ≤ 48 часов после вмешательства (ИМ 4а типа), определялся при повышении значений Tn I в 5 раз и более в сочетании с одним из признаков: появление новых патологических зубцов Q; новые зоны утраты жизнеспособного миокарда, выявленные при эхокардиографии; ангиографические признаки осложнений, ограничивающих кровотоки — диссекция артерий, окклюзия эпикардиальной артерии, окклюзия/тромб боковой ветки, нарушение коллатерального кровотока, no-reflow феномен [8].

В процессе ЧКВ повреждение миокарда (концентрация Tn I через 24 часа более 0,4 нг/мл) возникло у 25 больных (22,2 %). Повышение Tn в 5 раз (до 2,0 нг/мл и более) имело место у 12 больных (10,6 %), новый зубец Q в периоперационном периоде зарегистрирован у 4 из них. У 88 человек (77,8 %) признаки повреждения миокарда отсутствовали.

Всем больным при выписке рекомендовался прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг и клопидогреля в дозе 75 мг в сутки в течение года, постоянный прием статинов, ИАПФ (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) — больным с артериальной гипертензией и сахарным диабетом и лицам, перенесшим ИМ.

Повторное обследование 108 больных производилось в амбулаторно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России через 12–18 месяцев после вмешательства (в среднем 15 месяцев). У 5 информация о состоянии получена при контакте по телефону. Во время визита проводились расспрос и осмотр пациента, выполнялась проба с физической нагрузкой с ЭКГ-контролем (тредмил-тест), определялся липидный спектр. В качестве первичной конечной точки была принята комбинация исходов: нефатальный ИМ и рецидив стенокардии.

Статистическая обработка данных анализа выполнялась с использованием стандартного модуля компьютерных программ STATISTICA 10 (Statsoft, Inc). В описательной части данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение» или «медиана [минимум; максимум]» — для асимметрично распределенных количественных значений или шкал (тест Колмогорова–Смирнова). При попарном сравнении показателей применялись критерии Манна–Уитни (или Вилкоксона для изменения характеристик во времени) и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для определения значимости различий по таблицам сопряженности 2 × 2 применялся точный критерий Фишера. При выделении факторов риска достижения итоговой конечной точки применялся пошаговый дисперсионный анализ, а также его общая линейная модель.

Результаты

Кардиальные события в течение 1,5 лет развились у 29 пациентов (25,6 %): 9 из 25 больных с повреждением (36 %) и 20 из 83 (24,1 %) без повреждения миокарда (F-test P = 0,19; χ^2 p = 0,18).

ИМ развился у 3 больных (2,65 %) через 2, 10 и 11 месяцев после ЧКВ, рецидив стенокардии — у 26 (23 %). Среди больных с развившимся впоследствии ИМ: у одного было поражение одной коронарной артерии (КА) и имплантирован голометал-

лический стент, у двух — поражение 3 артерий и имплантация 2 (стент с лекарственным покрытием и голометаллический) и 3 стентов соответственно (один стент с лекарственным покрытием и 2 голометаллических).

Лишь у одного из этих больных после ЧКВ выявлялось повреждение миокарда — содержание Tn I составляло 2,8 нг/мл, у одного пациента через сутки после вмешательства Tn I в сыворотке крови отсутствовал, у одного уровень Tn I был 0,15 нг/мл. Все больные до развития ИМ получали двойную антитромбоцитарную терапию. Из 26 больных с рецидивом стенокардии у 20 приступы возобновились в сроки до 12 месяцев, у 6 — от 12 до 18 месяцев. Стенокардия III ф. к. при повторном обследовании диагностирована у 5 больных, II ф. к. — у 21. Исходно у 14 больных имелось поражение трех коронарных артерий, у 7 — двух, у 5 — одной КА. Имплантация стентов в одну КА была произведена 15 больным, в две КА — 10, в три КА — 1 больному.

В группе лиц с кардиальными событиями у 13 больных (44,8 %) реваскуляризация была неполной. В группе больных без событий неполная реваскуляризация имела место у 24 больных (28,9 %), различия оказались незначимыми (F-test $P = 0,17$, $\chi^2 = 2,46$).

Нагрузочные тесты с ЭКГ-контролем до вмешательства были выполнены 84 больным, из которых у 82 (97,6 %) был положительный тест, у 2 — сомнительный. Через год после ЧКВ нагрузочная проба выполнена у 108 пациентов. Положительный тест имел место у 15 из них (13 %), сомнительный — у 2, отрицательный — у 93 (84,5 %).

Несмотря на то, что доля положительных тестов к окончанию срока наблюдения снизилась, ко времени повторного обследования существенно уменьшилось число больных с высокой толерантностью к нагрузке: до ЧКВ — 29 больных (34,5 %), к концу наблюдения — 4 (3 %). Медиана MET до ЧКВ составляла 6,1 (3,7; 9,8), при повторном обследовании — 5,2 (3,4; 7,5), изменение статистически значимо $p < 0,0001$, тест Вилкоксона для парных выборок.

Коронарография после рецидива стенокардии выполнена 15 пациентам. Тромбоз стента выявлен у 1 больного с инфарктом миокарда, рестеноз — у 2, прогрессирование ранее незначимого поражения — у 9. У 3 пациентов нарушения функции стентов не обнаружено. Повторное ЧКВ выполнено 7 больным, операция коронарного шунтирования — 4.

К окончанию исследования из 109 больных, исходно страдавших артериальной гипертензией (95,6 %), установлено, что целевой уровень АД

(менее 140/90 мм рт. ст.) достигнут у 83 пациентов (76 %), 22 пациента (19,3 %) продолжали курить (до операции курили 30 человек — 26,3 %). При повторном обследовании 105 больных сообщили о постоянном приеме статинов, однако значимых изменений в содержании липидов по сравнению с дооперационным периодом у них не отмечалось. Содержание ХС ЛНП менее или равное 1,8 ммоль/л до операции было у 16 больных (14 %), к завершению исследования — у 19 (17,6 %). Среднее содержание общего холестерина составляло $4,90 \pm 1,34$ ммоль/л, ХС ЛНП — $2,77 \pm 0,98$ ммоль/л.

Поскольку количество кардиальных событий было невелико, в качестве конечной точки была выбрана их комбинация: развитие инфаркта миокарда, инсульта, плюс рецидив стенокардии. При сравнении характеристик больных, достигших конечной точки — перенесших и не переносивших кардиальные события за время наблюдения — было установлено, что они значимо различаются по возрасту, суммарному поражению артерий, оцененному в баллах, суммарной сложности стенозов, подвергшихся дилатации (сумма типов стенозов при нумерации: А = 1, В = 2, С = 3), а также содержанию Tn I через 24 часа после ЧКВ (табл. 1). Эти больные реже, хотя и незначимо, получали терапию бета-блокаторами, статинами, аспирином, клопидогрелем и ИАПФ.

Прервали двойную антитромботическую терапию в сроки от 5 до 9 месяцев 7 больных: 6 из них прекратили принимать клопидогрель, 1 отказался от приема аспирина.

Для проверки значимости отдельных признаков в качестве факторов риска, связанных с попаданием в группу с кардиальными событиями, использован однофакторный анализ ANOVA. Согласно его результатам, значимыми оказались: возраст, количество пораженных артерий, суммарное поражение артерий в баллах, суммарная сложность стенозов и количество имплантированных стентов (табл. 2). Выделенные показатели ассоциировались с общей тяжестью поражения сосудов и возрастом больных, при этом наиболее значимым было суммарное поражение коронарных артерий. Следует отметить, что с учетом применения поправки Бонферрони для таких сравнений из всех признаков, представленных в табл. 2, статистически значимым следует считать только суммарное поражение артерий в баллах. Тем не менее с клинических позиций все указанные в таблице признаки имеют прогностическое значение.

При оценке взаимосвязи всей совокупности признаков с развитием ИМ и рецидивом стенокардии был применен дискриминантный анализ с пополнением. В табл. 3 представлены коэффициенты

Таблица 1. Характеристики больных, перенесших и не переносивших сердечно-сосудистые события

Признак	Без событий (n = 84)	С событиями (n = 29)	Различия
Пол	69 муж./15 жен.	22 муж./7 жен.	н/з
Возраст (годы)	55,2 ± 8,5	59,5 ± 8,7	P = 0,024 (F-test, ANOVA)
Артериальная гипертензия, число больных (%)	70 (84,3)	27 (93,1)	н/з
Курение, число больных (%)	24 (28,9)	6 (20,6)	н/з
Сахарный диабет, число больных (%)	14 (16,8)	5 (17,2)	н/з
ИМ в прошлом, число больных (%)	42 (50)	24 (82,8)	н/з
Концентрация общего холестерина (ммоль/л)	4,8 ± 1,4	4,7 ± 1,2	н/з
Концентрация холестерина ЛНП (ммоль/л)	2,81 ± 0,97	2,77 ± 0,98	н/з
Общее число пораженных артерий	1 (1–4)	1 (1–4)	н/з
Суммарное поражение всех артерий (в баллах)	6 (1–16)	8 (4–25)	P < 0,001 (тест Манна–Уитни)
Число артерий, на которых выполнялось ЧКВ	1 (1–3)	1 (1–3)	н/з
Максимально сложный тип дилатированного стеноза	2 (1–4)	3 (1–4)	н/з
Суммарная сложность стенозов, подвергшихся дилатации (при нумерации: А = 1, В = 2, С = 3)	3 (1–8)	4 (1–12)	P < 0,015 (тест Манна–Уитни)
Максимальная степень сужения дилатированных артерий (в баллах)	4 (1–12)	6 (2–13)	н/з
Балл по шкале SYNTAX	11,27	13,75	P = 0,06
Суммарное число инфляций	2 (1–7)	3 (1–10)	н/з
Количество стентов	1 (1–4)	2 (1–5)	н/з
Число постдилатаций	18	5	н/з
Осложнения после ЧКВ (окклюзия боковой ветви, диссекция артерии)	7	1	н/з
Содержание Тн через 24 часа (Нг/мл)	0,06 (0,001; 0,09)	0,16 (0,001; 0,37)	P = 0,04 (F-test, ANOVA)
Терапия бета-блокаторами к окончанию исследования, число больных (%)	71 (84,5)	26 (89,6)	н/з
Терапия статинами к окончанию исследования, число больных (%)	82 (97,6)	28 (96,5)	н/з
Терапия аспирином к окончанию исследования, число больных (%)	80 (95,2)	29 (100)	н/з
Терапия клопидогрелем к окончанию исследования, число больных (%)	24 (28,5)	13 (44,8)	н/з
Терапия ИАПФ к окончанию исследования, число больных (%)	32 (38,8)	16 (55,2)	н/з
Терапия АРА к окончанию исследования, число больных (%)	31 (38,7)	18 (62,0)	н/з

Примечания: Тн — тропонин, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину.

Таблица 2. Признаки, значимые для развития кардиальных событий

Признак	P
Возраст	0,024
Количество стентов	0,025
Количество пораженных артерий	0,017
Суммарное поражение артерий в баллах	0,0008
Суммарная сложность стенозов	0,012

Таблица 3. Коэффициенты дискриминантной функции для группы больных, перенесших кардиальные события

Признак	Коэффициенты	Факторные нагрузки
Суммарное поражение артерий в баллах	-0,019	-0,68
Возраст	-0,053	-0,45
Перенесенный инфаркт миокарда	-0,874	-0,36
Суммарная сложность стенозов	-0,011	-0,50
Постдилатация	0,018	0,21
Константа	4,137	-

и факторные нагрузки итоговой дискриминантной функции.

Примененная общая линейная модель дискриминантного анализа подтвердила статистически значимое влияние сочетания факторов, а также выявила значение сложности дилатированных стенозов, постдилатации и перенесенного ранее ИМ (F-test $P = 0,0004$). Сам факт повреждения миокарда во время вмешательства не вошел в число факторов риска последующего развития кардиальных событий ($P = 0,20$, точный критерий Фишера).

Обсуждение

Влияние повреждения миокарда во время планового ЧКВ на прогноз у больных стабильной ИБС на протяжении многих лет является предметом активного обсуждения. При этом часть авторов считает прогностически неблагоприятным любое повышение уровня Tn I в результате вмешательства [9, 23, 24, 25], другими же приводятся доказательства отсутствия связи с прогнозом даже при развитии периперационного инфаркта миокарда [26, 27, 28]. Неоднозначность оценки повышения Tn I как самостоятельного фактора риска в различных исследованиях может быть связана с целым рядом причин: разнородностью обследованных больных ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда),

выраженностью ишемии миокарда, характером поражения коронарного русла и особенностями проведения процедуры ЧКВ, наличием или отсутствием сердечной недостаточности, нарушения функции почек, пороговым уровнем Tn I, особенностями статистического анализа. Неслучайно одна из публикаций 2017 г. была озаглавлена «Актуальность перипроцедурного повышения тропонина: бесконечная история» [29].

При проведении ЧКВ с имплантацией стентов у больных стабильной ИБС, включенных в настоящее исследование, периперационное повреждение миокарда возникло у 22,2 % пациентов. В сроки до 18 месяцев после вмешательства у 26 % пациентов развились кардиальные события — ИМ и рецидив стенокардии. Больные, перенесшие кардиальные события, и лица без таковых не различались по частоте выявления повреждения миокарда ($p = 0,19$).

В то же время пациенты значительно отличались по возрасту, суммарному поражению коронарных артерий, оцененному в баллах, и суммарной сложности стенозов, подвергшихся дилатации. Кроме перечисленных, признаком, связанным с попаданием в группу лиц с развитием ИМ и рецидивом стенокардии, оказалось количество имплантированных стентов.

Оценка совместного влияния совокупности исследованных факторов на прогноз установила, что из общего числа признаков, характеризующих клинический статус больных, поражение коронарного русла и особенности интракоронарного вмешательства, определяющими для риска развития кардиальных событий являются распространенность обструктивного поражения коронарных артерий, наличие сложных стенозов, возраст, перенесенный ранее инфаркт миокарда и постдилатация при выполнении ЧКВ.

Обращает внимание тот факт, что частота рецидива стенокардии в представленной работе совпадает с данными многочисленных исследований, в которых приводятся сведения о том, что независимо от года публикации, характера ЧКВ (коронарная баллонная ангиопластика, ангиопластика со стентированием, применение стентов различного типа, использование биодеградирующих скаффолдов) через год после вмешательства стенокардия выявлялась у 20–27 % больных [30–36]. При этом авторами подчеркивается, что частота рецидивов значительно больше, чем необходимость в проведении повторного эндоваскулярного вмешательства по данным ангиографического исследования [37].

Ограничением настоящей работы является небольшое число повторных ангиографических исследований, что не позволяет в полной мере судить о непосредственных причинах рецидива стенокар-

дии и развития ИМ у обследованных лиц. Одной из возможных причин могла бы рассматриваться неполная реваскуляризация. Однако значимых различий в ее частоте у больных с кардиальными событиями и без событий не было (F-test $P = 0,16$).

Четверть больных, подвергшихся ЧКВ, исходно имели высокую и среднюю толерантность к нагрузке. Через год после вмешательства у этих лиц не было не только повышения переносимости нагрузки, но даже отмечалась тенденция к ее снижению. Не исключено, что при многососудистом поражении дилатации могли подвергаться стенозы, не ответственные за развитие ишемии миокарда. Именно отсутствие полного соответствия между степенью стенозирования и функциональной значимостью стенозов явилось основанием для оценки фракционного резерва коронарного кровотока (FFR) при определении показаний к эндоваскулярному вмешательству [38, 39].

Причиной, связанной с возобновлением стенокардии, могла быть также неадекватная коррекция дислипидемии, не замедлявшая прогрессирование атеросклероза. По данным литературы, у пациентов, получавших адекватную терапию статинами после ЧКВ, наблюдается существенное снижение частоты стенокардии и рестенозов в послеоперационном периоде [40]. Несмотря на то, что 107 из 113 больных сообщили о приеме статинов, целевое содержание ХС ЛНП к завершению исследования отмечено лишь у 19 % больных и не различалось у больных двух групп.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у четверти из обследованных нами больных стабильной ИБС, независимо от наличия или отсутствия повреждения миокарда после ЧКВ, в течение 12–18 месяцев регистрируются кардиальные события — рецидив стенокардии или развитие ИМ. Использование различных методов статистического анализа не идентифицировало повреждение миокарда в качестве самостоятельного фактора риска рецидива стенокардии или развития ИМ у больных, включенных в исследование. С риском развития кардиальных событий связаны возраст, перенесенный инфаркт миокарда, распространенность обструктивного поражения коронарных артерий, морфология стенозов, особенности выполнения ЧКВ. Ограничением работы является небольшое число наблюдений и то, что коронарография после рецидива стенокардии была выполнена лишь 15 больным.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J et al. Frequency and Long-Term Impact of Myonecrosis After Coronary Stenting. *Eur Heart J*. 2002;23(11):869–876.
2. Kuleshova EV, Dorofeykov VV, Vorobyova AV et al. Myocardium Microlesions in Percutaneous Coronary Angioplasty (Review). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(6):535–541. In Russian [Кулешова Э.В., Дорофейков В.В., Воробьева А.В. и др. Микроповреждения миокарда при коронарной баллонной ангиопластике (обзор литературы). *Артериальная гипертензия* 2010;16(6):535–541].
3. Wang TY, Peterson ED, Dai D et al. Patterns of Cardiac Marker Surveillance After Elective Percutaneous Coronary Intervention and Implications for the Use of Periprocedural Myocardial Infarction as a Quality Metric: A Report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2068–2074.
4. Jaffe R, Charron T, Puley G et al. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2008;117(24):3152–3156.
5. Dorofeykov VV, Kuleshova EV, Vorobyeva AV et al. Laboratory Diagnosis of Myocardial Microlesions During Coronary Balloon Angioplasty with Stenting. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 2011;2:15–18. In Russian [Дорофейков В.В., Кулешова Э.В., Воробьева А.В. и др. Лабораторная диагностика микроповреждений миокарда во время коронарной баллонной ангиопластике со стентированием. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011;2:15–18].
6. Vorobyova AV, Bondarenko BB, Bart VA et al. On the Factors for Periprocedure Myocardial Injury. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina = Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2014;1:168–179. In Russian [Воробьева А.В., Бондаренко Б.Б., Барт В.А., и др. О факторах повреждения миокарда при плановом чрескожном коронарном вмешательстве. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014; 1:168–179].
7. Buturak A, Degirmencioglu A, Surgit O et al. Rise of Serum Troponin Levels Following Uncomplicated Elective Percutaneous Coronary Interventions in Patients Without Clinical and Procedural Signs Suggestive of Myocardial Necrosis. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016;12(1):41–48.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al, Executive Group on Behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305–338.
9. Feldman DN, Kim L, Rene AG et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin-I or Troponin-T Elevation Following Nonemergent Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(7):1020–1030.
10. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured with a Highly

Sensitive Assay in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1240–1249.

11. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE et al. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(7):610–620.

12. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P et al. Periprocedural Myocardial Infarction and Injury in Elective Coronary Stenting. *Eur Heart J.* 2018;39(13):1100–1109.

13. Holmes DR Jr, Berger PB. Troponisms, Necrosettes, Enzyme Leaks, Creatinine Phosphokinase Bumps, and Infarctlets: What's Behind This New Lexicon and What Does It Add? *Circulation.* 2001;104(6):627–629.

14. White HD. Pathobiology of Troponin Elevations: Do Elevations Occur with Myocardial Ischemia As Well As Necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406–2408.

15. Zhang M, He H, Wang ZM et al. Diagnostic and Prognostic Value of Minor Elevated Cardiac Troponin Levels for Percutaneous Coronary Intervention-Related Myocardial Injury: A Prospective, Single-Center and Double-Blind Study. *J Biomed Res.* 2014;28(2):98–107.

16. Ndrepepa G, Colleran R, Braun S et al. High-Sensitivity Troponin T and Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2259–2268.

17. Mironova OY. The Rise of Cardiac Biomarkers Due to Planned PCI and 1-Year Prognosis. *Kardiologicheskij vestnik = Cardiological Bulletin.* 2015;10(1):58–67. In Russian [Миронова О. Ю. Повышение маркеров некроза миокарда вследствие проведения плановой ангиопластики коронарных артерий и однолетний прогноз. *Кардиологический вестник.* 2015; 10 (1): 58–67].

18. Orlova AF, Lejtes IV, Chernikova IV. Toolkit for Veloergometry. Barnaul, 2002.p.37. In Russian [Орлова А.Ф., Лейтес И.В., Черникова И.В. Пробы с физической нагрузкой. Методическое пособие по велоэргометрии. Барнаул, 2002.с.37].

19. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–2619.

20. Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):529–545.

21. Farooq V, Vergouwe Y, Räber L et al. Combined Anatomical and Clinical Factors for the Long-Term Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The Logistic Clinical SYNTAX Score. *Eur Heart J.* 2012;33(24):3098–3104.

22. Fitzgibbon GM, Burggraf GW, Groves TD et al. A Double Master's Two-Step Test: Clinical, Angiographic and Hemodynamic Correlation. *Ann Intern Med.* 1971;74(4):509–517.

23. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ et al. Prognostic Value of Troponin After Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(3):318–324.

24. De Labriolle A, Lemesle G, Bonello L et al. Prognostic Significance of Small Troponin I Rise After a Successful Elective Percutaneous Coronary Intervention of a Native Artery. *Am J Cardiol.* 2009;103(5):639–645.

25. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG et al. Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Troponin Elevation Applying the New Universal Definition. *QJM.* 2009;102(6):369–378.

26. Kini AS, Lee P, Marmur JD et al. Correlation of Postpercutaneous Coronary Intervention Creatine Kinase-MB and Troponin I Elevation in Predicting Mid-Term Mortality. *Am J Cardiol.* 2004;93(1):18–23.

27. Zimarino M, Cicchitti V, Genovesi E et al. Isolated Troponin Increase After Percutaneous Coronary Interventions: Does It Have Prognostic Relevance? *Atherosclerosis.* 2012;221(2):297–302.

28. Hubacek J, Basran RS, Shrive FM et al. Prognostic Implications of C-Reactive Protein and Troponin Following Percutaneous Coronary Intervention. *Can J Cardiol.* 2009;25(2):e42–e47.

29. Fröhlich GM, Leistner DM. The Relevance of Periprocedural Troponin Rise: The Never Ending Story! *Open Heart.* 2017;4(2):e000590.

30. Coronary Angioplasty Versus Medical Therapy for Angina: The Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial. RITA-2 Trial Participants. *Lancet.* 1997;350(9076):461–468.

31. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1117–1124.

32. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A et al. Angina 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention: A Report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J.* 2002;144(5):826–833.

33. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Seven-Year Outcome in the RITA-2 Trial: Coronary Angioplasty Versus Medical Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1161–1170.

34. Shah BR, Cowper PA, O'Brien SM et al. Patterns of Cardiac Stress Testing After Revascularization in Community Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(16):1328–1334.

35. Tavella R, Ranasinghe I, Zeitz C et al. Post-Percutaneous Coronary Intervention Angina: A New Performance Measure? *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(12):1639–1640.

36. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y et al. Comparison of an Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold with an Everolimus-Eluting Metallic Stent for the Treatment of Coronary Artery Stenosis (ABSORB II): A 3 Year, Randomised, Controlled, Single-Blind, Multicentre Clinical Trial. *Lancet.* 2016;388(10059):2479–2491.

37. Stone GW, Ellis SG, Gori T et al. Blinded Outcomes and Angina Assessment of Coronary Bioresorbable Scaffolds: 30-Day and 1-Year Results from the ABSORB IV Randomised Trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1530–1540.

38. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165.

39. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous Coronary Intervention in Stable Angina (ORBITA): A Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31–40.

40. Tsunoda R, Sakamoto T, Kojima S et al. Recurrence of Angina Pectoris After Percutaneous Coronary Intervention Is Reduced By Statins in Japanese Patients. *J Cardiol*. 2011;58(3):208–215.

Информация об авторах:

Воробьева Анастасия Викторовна, кардиолог отделения кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Барт Виктор Александрович, к.ф.н., заведующий НИЛ биостатистики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мальгина Мария Петровна, к.м.н., врач функциональной диагностики, кардиолог клиники «Скандинавия» ООО АВА-ПЕТЕР;

Дорофейков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии НГУ им. П. Ф. Лес-

гарта; профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кулешова Эльвира Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, главный научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Vorobyova Anastasya V., MD, Cardiologist, Department of Cardio-Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Bondarenko Boris B., MD, Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Bart Victor A., PhD, Head of the Scientific Laboratory of Biostatistics, Almazov National Medical Research Centre;

Malgina Maria P., MD, PhD, Cardiologist of AVA-PETER;

Dorofeykov Vladimir V., MD, Dr. Sc., Professor, Head of Department of Biochemistry, FSEI HE «Lesgaft NSU, St. Petersburg»; Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Kuleshova Elvira V., MD, Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre.