

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Журавлев Андрей Сергеевич

**Тактика лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом
сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии**

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Азаров Алексей Викторович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭКТАЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ)	13
1.1. Определение и эпидемиология эктазии коронарных артерий.....	13
1.2. Факторы риска наличия эктазии коронарных артерий.....	16
1.3. Эктазия коронарной артерии как фактор риска развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	17
1.4. Этиология и патогенез.....	19
1.5. Классификации эктазии коронарных артерий.....	26
1.6. Диагностика.....	31
1.7. Клиническая картина.....	33
1.8. Стратификация риска	33
1.9. Терапия, применяемая у пациентов с эктазией коронарных артерий.....	35
1.9.1. Медикаментозная терапия.....	36
1.9.2. Инвазивное лечение.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	50
2.1. Дизайн исследования. Критерии включения и исключения. Методы диагностического обследования пациентов.....	50
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	61
2.3. Методика отсроченного коронарного вмешательства в бассейне эктазированной инфаркт-ответственной артерии.....	77
2.4. Фармакологическое сопровождение стратегии отсроченного коронарного вмешательства	78
2.5. Статистическая обработка результатов.....	79
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	81

3.1. Сравнительный анализ клинических и ангиографических результатов в госпитальном периоде.....	81
3.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения между группами отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования коронарных артерий.....	85
3.3. Сравнительный анализ госпитальных и ближайших отдаленных клиничко-ангиографических результатов лечения между группами отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и немедленного стентирования коронарных артерий.....	100
3.4. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения между группами отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и немедленного стентирования коронарных артерий.....	104
3.5. Способ прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.....	111
3.6. Способ прогнозирования наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.....	117
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТРАТЕГИИ ОТСРОЧЕННОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....	123
4.1. Клинический пример 1.....	123
4.2. Клинический пример 2.....	128
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	135
ВЫВОДЫ.....	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента в инфаркт-ответственную артерию (ИОА) является золотым стандартом терапии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1,2]. На современном этапе развития интервенционной кардиоангиологии имплантируемый стент сам по себе может служить причиной развития таких постимплантационных осложнений, как тромбоз или рестеноз «in-stent», что особенно актуально при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и эктазией коронарных артерий, поскольку современный размерный ряд коронарных стентов ограничен и не превышает 5 мм.

Эктазия коронарной артерии (ЭКА) - достаточно редкое патологическое состояние, определяемое как увеличение диаметра коронарной артерии более чем в 1,5 раза по отношению к нормальному смежному участку коронарной артерии. В первую очередь этиология ЭКА связана с развитием атеросклеротического процесса. К более редким причинам относят наличие врожденной аномалии, а также вероятно влияние воспаления в стенке сосуда вследствие системного заболевания. Общая частота выявления эктазии коронарной артерии находится в пределах от 3% до 8% среди числа пациентов, которым проводилась коронарография (КАГ) [3].

Согласно первым исследованиям, частота развития ИМпST в бассейне эктазированных артерий соответствует частоте развития ИМпST в бассейне неэктазированных артерий после учета вмешивающихся факторов [4]. Однако впоследствии были получены другие, достаточно противоречивые данные. Существуют исследования, согласно которым эктазированные коронарные артерии предрасположены к возникновению массивного коронарного тромбоза, что часто ассоциируется с дистальной эмболизацией тромботическими массами,

поражением микроциркуляторного русла, развитием феномена «no-reflow», увеличением летальности [5-8] при применении стандартного немедленного стентирования коронарных артерий (НСКА).

Одной из причин данной предрасположенности является замедленный кровоток, наблюдаемый ближе к внутренней поверхности стенки эктазированной сосуда. В современной литературе нет рекомендаций по лечению такого рода патологии при хронической ишемической болезни сердца (ИБС), равно как и при остром коронарном синдроме (ОКС), а данные исследований по проведению ЧКВ с имплантацией стента у пациентов с эктазированной коронарной артерией содержат неоднозначные результаты.

Одним из достаточно новых способов лечения ИМпСТ с массивным коронарным тромбозом является методика отсроченного стентирования коронарных артерий (ОСКА), или отсроченного коронарного вмешательства (ОКВ) [9]. Этот метод из себя представляет двухэтапную реваскуляризацию. Первично, с помощью проводника, инфляции баллонного катетера небольшого диаметра (1,5-2 мм) и/или применением мануальной вакуумной тромбаспирации, происходит восстановление антеградного коронарного кровотока до уровня Thrombolysis in myocardial infarction 3 (TIMI), с последующей усиленной антиагрегантной терапией и проведением повторного вмешательства через 5-7 дней. В части случаев (от 15% до 64%) к контрольному исследованию происходит значительная или полная резорбция массы тромба, что позволяет отказаться от стентирования вследствие незначимости остаточного стенозирования [9-19]. В случае, если при ИМпСТ инфаркт-ответственная коронарная артерия является эктазированной, данная методика предполагается весьма перспективной.

Одними из основных проблем на сегодняшний день остаются определение эффективности терапии пациентов с ИМпСТ и эктазией инфаркт-ответственной артерии методикой двухэтапной реваскуляризации, оптимальных критериев отбора пациентов, критериев оптимальной реперфузии, определение сроков повторного вмешательства, предикторов успеха процедуры, определение

ближайших клинических исходов, что будет полезно для персонализированной терапии пациентов.

Целесообразно оценить возможность применения методики двухэтапной реваскуляризации при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии для совершенствования современных подходов к лечению данных пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Оптимальная терапия пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в бассейне эктазированной коронарной артерии не освещена в современных или зарубежных клинических рекомендациях. К настоящему моменту известны лишь единичные исследования, посвящённые данной теме. Оптимальная терапия пациентов с ИМпST и эктазией инфаркт-ответственной артерии может оказать существенное влияние на улучшение исходов эндоваскулярного лечения.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - оптимизировать лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинико-ангиографических данных пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии.
2. Провести сравнительный анализ ангиографической эффективности применения стратегии отсроченного коронарного вмешательства в сравнении со стандартным методом немедленного стентирования коронарных артерий у

пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии.

3. Провести сравнительный анализ клинической эффективности применения стратегии отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования коронарных артерий у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии.

4. Изучить влияние применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, варфарина или прямых оральных антикоагулянтов среди пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии на риск развития отдаленных клинических событий.

5. Выявить и определить предикторы развития комбинированной конечной точки - неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии.

Научная новизна

В мировой практике выполнено исследование, посвященное сравнительной эффективности применения стратегии отсроченного коронарного вмешательства в сравнении с тактикой немедленной имплантации стента у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерией.

Были определены различные предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после проведенного лечения, а также предикторы, связанные с наличием эктазии инфаркт-ответственной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволяют уменьшить частоту дистальной эмболизации, улучшить отдаленные клинические исходы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии.

Разработанная прогностическая модель развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может служить основой для персонализированной терапии и индивидуального подхода к лечению пациентов.

Методология и методы исследования

В качестве методологической базы диссертации использованы научные работы отечественных и зарубежных авторов. Данное исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни и коронарограмм пациентов с ИМпST. Для оценки результатов исследования был проведен анализ различных ангиографических и клинических конечных точек. Полученные данные обработаны с применением современных статистических методов, включая проведение анализа выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера и построение предсказательных математических моделей с помощью бинарной логистической регрессии.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов работы, таких как: оценка степени разработанности темы, планирование исследования, постановка цели и задач, разработка дизайна, создание электронной базы с лабораторными (количество эритроцитов, уровень тропонина I) и ангиографическими данными (степень коронарного кровотока, тромбоза,

миокардиальной перфузии), статистическая обработка материала, оценка результатов работы и подготовка научных публикаций, внедрение полученных разработок в клиническую и образовательную практику. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Отсроченное коронарное вмешательство является эффективной и безопасной стратегией лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства в сравнении с общепринятой тактикой немедленной имплантации стента демонстрирует преимущество в достижении оптимального коронарного кровотока по шкале TIMI, миокардиальной перфузии по MBG, резолюции сегмента ST > 70% по данным электрокардиографии.

2. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии позволяет в 83,3% случаев избежать имплантации стента.

3. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии позволяет снизить вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

4. Применение ингибиторов АПФ у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии ассоциировано с значимым снижением вероятности госпитализации по поводу ХСН в отдаленном периоде.

5. Созданная прогностическая модель, предсказывающая вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, которая может служить

основой для проведения персонализированной терапии, снижая риск отдаленных клинических событий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия, результаты работы соответствуют пункту 4 (заболевания коронарных артерий) области исследования специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Выводы диссертации основаны на материалах первичной документации (индивидуальные регистрационные карты, информированные согласия, выписки историй болезней пациентов с протоколами исследований и лечения, компьютерная база данных пациентов в таблице Microsoft Excel и результаты обработки данных) и им полностью соответствуют. В исследование включено 160 пациентов (80 пациентов основной группы с ИМпСТ и эктазией инфаркт-ответственной коронарной артерии и 80 пациентов дополнительной группы с ИМпСТ без эктазии коронарных артерий). Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью и достаточным объемом выборки, применением современных общепризнанных методов статистического анализа. Дизайн и результаты исследования доложены на XI ежегодном трансрадиальном эндоваскулярном курсе (Москва, 2024), XVII Всероссийском Форуме «Вопросы неотложной кардиологии-2024».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed, WoS; 2 иные публикации; получено 2 патента на изобретение, получено 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты проведенного исследования используются в клинической практике Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в учебный процесс кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, на 170 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, главы клинических примеров, обсуждения, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. В списке литературы

указан 197 источников: 20 - отечественных и 177 - иностранных. Диссертация содержит 22 таблицы и 33 рисунка.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭКТАЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ)

1.1. Определение и эпидемиология эктазии коронарных артерий

Эктазия коронарной артерии - это сегментарное или диффузное расширение коронарной артерии (КА) с увеличением диаметра по отношению к нормальному смежному сегменту КА или к диаметру крупнейшей коронарной артерии в 1.5 раза [20, 21]. ЭКА представляет собой редкую патологию, которая широко не изучена, однако, по некоторым данным, частота эктазии КА составляет 1-8% среди пациентов, которым проводили КАГ, а также в 0,22%-1,4% случаев по данным патологоанатомического исследования [3, 22, 23].

Среди группы пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) частота эктазии КА равна 1,7-3,6%, среди них в 80% случаев ЭКА является инфаркт-ответственной [24, 25]. В свою очередь, среди пациентов с ИМпСТ распространённость ЭКА равна 2% [26]. Среди 1834 пациентов, которым проводили КАГ в период за 5 лет, в 1,4% случаев ЭКА была инфаркт-ответственной артерией при ИМпСТ [27].

Впервые случай эктазии коронарной артерии был описан более 250 лет назад. В 1761 году J.V. Morgagni описал пациента с сифилитическим аортитом, у которого наблюдалось расширение коронарных артерий [28]. Затем, случай эктазии коронарной артерии был описан в 1812 году. Bourgon в публикации представляет случай внезапной смерти у пациента, у которого при аутопсии была обнаружена эктазированная правая коронарная артерия [29].

Однако только с появлением и распространением катетерных методов диагностики термин «эктазия» стал использоваться для описания расширения коронарных артерий [30]. В 1966 году L. Vjotk описал трех пациентов, которым, по причине врожденного порока сердца, проводилась катетеризация сердца. Во

всех трех случаях была выявлена тетрада Фалло. Кроме того, было обнаружено выраженное расширение всех коронарных артерий, этиология которого остается неизвестной. После успешно проведенного оперативного вмешательства, наблюдения за пациентами не проводилось.

В 1976 году, J.E. Markis и соавт. провели крупное проспективное исследование, в котором изучали частоту распространения эктазии коронарных артерий. В общей группе пациентов из 2457 человек выявлено 30 (1,2%) случаев ЭКА. Гистологическое исследование строения эктазированной сосудистой стенки подтвердило ранее высказанные предположения о том, что одной из этиологической причин развития ЭКА является атеросклероз коронарных артерий с развитием схожих гистологических изменений (отложение липидов, диффузный гиалиноз, деструкция интимы и меди, очаговую кальцификацию и фиброз). Авторы отмечали, что в участках с интактной медией эктазии не наблюдалось, что указывает на критическую роль вовлечения в патологический процесс среднего слоя сосудистой стенки при образовании эктазии. Кроме того, в данной работе приведена распространенность ЭКА, факторы риска развития ЭКА, классификация ЭКА, а также клинические исходы в течении 24 месяцев наблюдения. Среди 30 пациентов с ЭКА за период в 2 года умерло 6 человек (20%). У 3 из этих пациентов выявлялась диффузная дилатация или стенотическое поражение всех трех основных коронарных артерий. Другие 3 пациента с ЭКА, однако, не имели обструкции коронарных артерий [31].

В 1978 году R.H. Swanton и соавт. опубликовали крупное исследование, в котором в анализ включено 1000 пациентов. Частота ЭКА составила 1,2%. Среди 12 человек, в 11 случаях (92%) эктазии была подвержена правая коронарная артерия (ПКА) или огибающая ветвь (ОВ), и только в 1 случае (8%) передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ). Исходя из данных о том, что развитие эктазии в сосудах нижних конечностей связано с развитием пристеночного тромбоза, при отсутствии противопоказаний Swanton и соавт. рекомендовали антикоагулянтную терапию всем пациентам с эктазией коронарных артерий с целью снижения риска тромбообразования [32].

В 1985 году вышло знаковое исследование, в котором G.G. Hartnell и соавт. провели анализ 4993 коронарограмм. Именно в этом исследовании авторы дали используемое в настоящее время определение ЭКА, согласно которому при эктазии диаметр КА увеличивается более чем в 1,5 раза по сравнению с референсным диаметром нормального сегмента КА. Отмечается, что из 70 случаев (1,4%), в 58 случаях (83%) эктазия КА была ассоциирована со значимым стенозированием КА, что подтверждает теорию о том, что ЭКА является следствием атеросклероза коронарных артерий, при котором в патологический процесс вовлекается медиа и развивается дилатация сосуда. Подобные изменения можно наблюдать в медиа при синдроме Морфана, так же как и при кистозном медианекрозе (Синдром Гезеля-Эрдгейма) [33]. При этом, однако, существуют данные, согласно которым у пациентов с ЭКА, ассоциированной с развитием атеросклероза коронарных артерий, деструкция медиа не связана и непропорциональна с локальной атероматозной нагрузкой [34].

Среди существующей мировой литературы встречаются примеры синонимичного использования терминов «эктазия» и «аневризма» коронарной артерии. И несмотря на некоторую схожую морфологическую характеристику, эктазия чаще наблюдается в ассоциации с атеросклерозом или же эктазия может развиваться в постстенотическом участке КА как компенсаторная реакция. В свою очередь, аневризмы коронарных артерий чаще ассоциируются с некоторыми аномалиями КА, как аномальное отхождение от легочного ствола, а также их развитие может быть связано с воздействием высокоскоростного потока на стенки сосудов, как это происходит при артериальных фистулах [22].

Развитие эктазии коронарных артерий и аневризмы коронарных артерий, вероятно, имеют различия в патогенезе и поэтому эти два термина должны быть отграничены. Разделение на эктазии и аневризмы основывается на форме и протяженности изменений. Аневризма коронарной артерии это фокальная дилатация сосудистой стенки, в то время как эктазия это протяженное расширение коронарной артерии по типу трубчатой структуры [31].

С другой стороны существует мнение, что при сегментарной эктазии следует использовать термин «аневризма коронарной артерии», и именно диффузные изменения КА следует называть термином «эктазия коронарной артерии» [35, 36].

Эти данные противоречат широко используемой классификации J.E. Markis (1976) [31], согласно которой 4-й тип представляет собой локализованную или сегментарную эктазию КА. В этом свете наиболее точным представляется определение Díaz-Zamudio и коллег (2009), которые разграничивают эти два термина анализом длины вовлеченного в патологический процесс сосуда. Эктазия КА представляет собой не только расширение КА более, чем в 1,5 раза в диаметре, по сравнению с референсным диаметром непораженного сегмента, но при этом длина пораженного сегмента должна преобладать над диаметром расширенного участка КА (или вовлечено более 50% длины сосудистой стенки), в то время как при аневризме, кроме превышения диаметра, часто более чем в 1,5 раза, диаметр расширенного участка КА больше длины продольных изменений сосудистой стенки (или вовлечено менее 50% длины сосудистой стенки) [21].

1.2. Факторы риска наличия эктазии коронарных артерий

Согласно первым исследованиям, среди пациентов, которым проводили КАГ, пациенты с ЭКА чаще были мужчинами с анамнезом курения, семейной ИБС, гипертонической болезнью (ГБ) и анамнезом перенесенного инфаркта миокарда. В целом это подтверждает представление о том, что одним из главных факторов развития ЭКА является атеросклероз [31, 32].

В последующем эта гипотеза подтверждается современными исследованиями, в одном из которых, среди 4000 пациентов, которым провели КАГ, независимым предиктором, снижающим риск выявления ЭКА, является повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В данном исследовании было продемонстрирована ассоциация, между увеличением уровня

ЛПВП на 1 ммоль/л и уменьшением риска ЭКА на 15%. Было также установлено, что независимыми факторами, которые повышают вероятность выявления эктазии КА, является увеличение доли липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к доли ЛПВП, а также повышение уровня гемоглобина в сыворотке крови. Повышение уровня гемоглобина на 1 г/дл приводит к 2-х кратному увеличению вероятности развития ЭКА [37].

В различных исследованиях задокументировано выявление случаев ЭКА у пациентов с различными воспалительными заболеваниями [33], в частности при системной патологии соединительной ткани [38].

Согласно данным мировой литературы, развитие васкулита является предрасполагающим фактором к развитию ЭКА, как, например, при синдроме Такаясу [39], синдроме Кавасаки, сифилитическом аортите а также при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системных васкулитах [40].

Кроме того, существуют данные о наличии ассоциации между наличием ЭКА и анамнезом травмы [41], инфекций, ЧКВ [4,33] а также при врожденных аномалиях [42].

1.3. Эктазия коронарной артерии как фактор риска развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Изменения сосудистой стенки коронарной артерии, которые происходят при ее эктазии, достаточно сложны и их особенности будут описаны отдельно. В целом, указанные изменения ассоциируются со снижением скорости кровотока в эктазированной КА, также в бассейне ЭКА наблюдается субоптимальная перфузия миокарда, увеличивается риск развития тромбоза, что может объяснять предрасположенность таких артерий к развитию сосудистой катастрофы, в том числе к развитию ИМпST. D. Krüger и коллеги (1999) продемонстрировали возникновение стенокардии и ишемии, вызванной физической нагрузкой, у

пациентов с ЭКА и необструктивной ИБС, показав, что изменения сосудистой стенки при ЭКА ухудшает перфузию миокарда даже при отсутствии сосуществующего значительного стенозирования [43].

В одной из первых публикаций, посвященных изучению ЭКА, сообщалось, что частота развития ИМпСТ в бассейне эктазированных артерий соответствует частоте развития ИМпСТ в неэктазированных артериях после учета вмешивающихся факторов [4], однако впоследствии были получены противоречивые результаты других исследований.

Согласно современным данным, ЭКА является известным фактором развития ОКС [23]. В крупном исследовании, в котором за период с 2013 по 2016 год было проведено 22235 КАГ, сообщается о том, что, из 1044 (4,6%) пациентов с ЭКА наиболее частой клинически ассоциированным состоянием являлся ИМпСТ (42,3%), ИМбпСТ (27,4%), а также нестабильная стенокардия (НС) (13,6%) - в общей сложности более 80% ОКС [44]. Согласно крупному исследованию с общей выборкой в 1354 пациента с ИМпСТ, наличие эктазии коронарной артерии является значимым фактором развития инфаркта миокарда именно в бассейне эктазированной КА ($p=0,003$) [45].

Согласно имеющимся данным, факторы риска развития ИМпСТ непосредственно в бассейне эктазированной КА во многом согласуются с факторами риска развития атеросклероза и развития ЭКА. Среди таких факторов выделяют мужской пол [46], артериальная гипертензия, курение [47], наличие семейной гиперхолестеринемии [34], увеличение индекса массы тела (ИМТ) [48]. Однако при этом часть данных с этой гипотезой не соотносится, ведь, согласно данным литературы, больные с ИМпСТ в бассейне ЭКА в среднем моложе пациентов с ИМпСТ без ЭКА [48].

1.4. Этиология и патогенез

К настоящему моменту нет исчерпывающего научного понимания этиопатогенеза развития ЭКА, однако накопленные данные позволяют выделить несколько основных факторов, приводящих к дилатации коронарной артерии.

Атеросклероз является одной из наиболее часто обсуждаемых этиопатогенетических факторов развития ЭКА и, вероятно, наиболее частая причина развития ЭКА среди взрослых [23]. Согласно данным литературы, частота обнаружения ЭКА в ассоциации с атеросклеротическим поражением коронарных артерий равна 50-75% [49, 50].

В первых крупных исследованиях, на основании схожих гистологических изменений с теми, что происходят при развитии атеросклероза, развитие ЭКА посчитали одним из вариантов развития окклюзирующего атеросклероза коронарных артерий [31, 32]. В стенке ЭКА наблюдаются общие гистопатологические изменения, как и при атеросклерозе, а именно отложение липидов, гиалинизация, редукция и деструкция эластических волокон в меди, а также разрушение внутренней и наружной эластических мембран [51,52]

В клинической практике встречаются случаи изолированной ЭКА, без ассоциации таковой с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, что предполагает также в отдельных случаях влияние других этиологических факторов. Согласно исследованию 2022 года с общей выборкой в 1284 пациента, у пациентов с эктазией КА наблюдается повышенный риск развития инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) (35.9% и 6.4%, $p < 0.001$), по сравнению с пациентами без эктазии КА [53].

Одной из других, также широко обсуждаемых этиологических теорий развития ЭКА, является повышенная активность **металлопротеиназ**. Часть описанных изменений в стенке ЭКА не соответствует типичной картине атеросклеротического процесса: у пациентов с ЭКА наблюдается относительная сохранность интимы при обширной деструкции мышечно-эластического каркаса

медии, что, вероятно, является одним из немаловажных факторов развития ЭКА [54, 55].

Средний слой средних и мелких артерий является основным сосудистым слоем, контролирующим тонус и прочность их стенок. Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММП) способны разрушать многочисленные элементы внеклеточного матрикса артериальной стенки [56]. Чрезмерная активность ММП может ослабить структурные компоненты сосудистой стенки, увеличить нагрузку на сосудистую стенку и снизить её устойчивость к гидростатическому давлению.

В подтверждении теории о нарушении метаболизма экстрацеллюлярного матрикса у пациентов эктазией КА было проведено несколько исследований. Согласно полученным данным, сывороточная концентрация ММП-3, ММП-9, а также интерлейкина-6, С-реактивного белка выше у пациентов с эктазией КА, по сравнению с пациентами с обструктивной ИБС и с пациентами контрольной группы [57, 58].

Существуют данные, согласно которым у пациентов с ЭКА статистически значимо чаще встречается генотип 5А/5А ММП-3, так же как и аллель 5А ММП-3, что подтверждает теорию о возможной генетической предрасположенности к развитию ЭКА [59].

Имеются данные, согласно которым, кроме повышения сывороточного уровня ММП, у пациентов с ЭКА повышен уровень эластина и эластазы, а также повышен уровень структурных компонентов межклеточного матрикса, таких как, например, С-концевого пропептида проколлагена I типа, С-концевого пропептида проколлагена III типа, по сравнению как с группой пациентов с обструктивной ИБС, так и с контрольной группой [60].

Одним из других известных этиологических причин развития ЭКА является наличие хронического **имунно-воспалительного фактора**. Наличие ЭКА описаны при склеродермии [38], различных васкулитах, как при узелковом полиартериите, [61] при синдроме Такаясу [39], синдроме Кавасаки, сифилитическом аортите а также при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах [40].

Согласно крупному мета-анализу с общей выборкой в 3260 пациентов, среди которых 1775 пациентов с ЭКА и 1485 пациентов в контрольной группе из здоровых пациентов, было показано, что нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение выше в группе пациентов с ЭКА [62]. Это относительно новый маркер состояния иммунной системы, рассчитываемый как соотношение между количеством нейтрофилов и лимфоцитов, измеренных в периферической крови, который объединяет два компонента иммунной системы: врожденный иммунный иммунитет, контролируемый в крови преимущественно за счет нейтрофилов, и адаптивный иммунитет, поддерживаемый лимфоцитами.

Кроме того, в публикации также описывается значимая взаимосвязь наличия ЭКА и ростом уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6, фактором некроза опухоли-альфа, а также с ростом ширины распределения эритроцитов.

В другом крупном исследовании подтверждается теория о возможной аутоиммунной этиологии ЭКА. Согласно крупному исследованию, в котором провели анализ 319 пациентов с ЭКА и 90 пациентов контрольной группы, титр антинуклеарных антител статистически значимо чаще был повышен в группе ЭКА (40%), чем в контрольной группе (ОШ: 2,68, $p < 0,001$) [63].

Ранее высказывалась идея о том, что, в случае развития воспаления в стенке коронарной артерии, важным фактором является дисбаланс между благоприятным воздействием оксида азота (NO) на расширение коронарных артерий и потенциально вредными последствиями хронической чрезмерной стимуляции этим фактором релаксации, получаемой из эндотелия. Были описаны несколько случаев, когда экспозиция гербицидов (ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), нитриты) приводила к формированию у фермеров или у рабочих эктазий коронарных артерий, а также к летальным исходам по причине инфаркта миокарда без наличия стенозирующего атеросклероза. Ингибиторы АХЭ могут приводить к длительному увеличению концентрации ацетилхолина и его влияния на сосудистую стенку, стимулируя, опосредованную через оксид азота (NO) релаксацию сосуда [64].

Однако, длительная релаксация КА, опосредованная через экзогенные факторы, может стимулировать компенсаторное усиление эндотелин-зависимой вазоконстрикции, что может являться причиной высокого риска коронарного спазма у пациентов с ЭКА без стенозирующего атеросклероза [65].

Это предположение подтверждается данными исследования с общей выборкой в 216 пациентов, согласно которому в подгруппе пациентов с ЭКА концентрация большого эндотелина-1, предшественника эндотелина, были статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ИБС или в контрольной группе [66].

В другом крупном исследовании проводили измерения уровня большого эндотелина у 992 пациентов с эктазией КА. Согласно результатам выживаемости, 5-летняя частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) достоверно выше среди пациентов с эктазией КА и высоким уровнем большого эндотелина-1, чем у пациентов с низким уровнем большого эндотелина-1, с точкой cut-off в 0,58 пмоль/л [67].

Полученные данные также подтверждаются результатами другого, более позднего исследования, в котором высокие уровни большого эндотелина 1, СРБ, соотношение липопротеинов низкой плотности к липопротеинам высокой плотности были значимо выше у пациентов с изолированной формой ЭКА, чем у пациентов с ИБС или контрольной группы [68].

В одной из анализируемых научных работ проводили провокационное интракоронарное тестирование, в ходе которого исследовали эффект ацетилхолина и эргоновина у 50 пациентов с эктазией КА. В группе ацетилхолина положительный ответ на тестирование выявлено у 12 из 33 пациентов (36%), в группе эргоновина из 17 пациентов положительный ответ выявлен у 4 (24%) пациентов. Спазм наблюдался чаще всего на границе нормального и эктазированного участка КА [69].

Согласно данным, в условиях эндотелиальной дисфункции при ЭКА происходит относительная недостаточность выработки NO при выраженном

компенсаторном влиянии эндотелина, что может объяснять развитие спазма КА при введении ацетилхолина, а не дилатации [70, 71].

Одной из значимых этиологических причин развития ЭКА является **влияние генетических факторов**. В части случаев, ЭКА может быть врожденной, что согласуется с данными о повышенной частоте выявления врожденных аномалий при ЭКА [42]. В другой части случаев, геномная нестабильность может привести к развитию соединительнотканной дисплазии, как при синдроме Элерса-Данлоса или при синдроме Марфана [72].

К другой группе менее распространенных причин ЭКА можно отнести употребление наркотиков. Сообщалось, что у потребителей кокаина патогенез развития ЭКА может быть связан как с эпизодами тяжелой артериальной гипертензии, так и с медикаментозным влиянием самого вещества, а также с развитием спазма КА [73].

Описаны данные, согласно которым существует ассоциация между серповидно-клеточной анемией (СКА) и развитием ЭКА. Сообщается о 18% распространенности ЭКА среди пациентов с СКА. Остается дискуссионным тот вопрос, является ли развитие ЭКА и СКА причиной влияния генетических факторов, или вероятность развития ЭКА выше у пациентов из-за развития воспалительного статуса при СКА. Сообщается о повышении уровня провоспалительных маркеров у пациентов с СКА как в покое так и при физической нагрузке [74-78].

Подобные изменения, вероятно, в меньшей степени также возможны у пациентов с гетерозиготной формой СКА, когда наблюдается меньшее развитие симптомов. Известно, что уровень гемоглобина S (HbS) коррелирует с выраженностью воспалительного статуса [77, 79]. Так, у нетренированных исследуемых с гетерозиготной формой СКА наблюдается повышенная вязкость крови из-за повышения концентрации молекул сосудистой адгезии [80, 81].

Предполагается, что замедление кровотока в ЭКА при СКА может приводить к гемолизу, к последующему связыванию гемоглобина с NO, с

снижением его биодоступности и, вероятно, к последующему повышенному риску развития спазма эктазированной КА [82].

В научных работах описывается меньшая распространенность ЭКА у пациентов с сахарным диабетом (СД). Так, в двух исследованиях среди пациентов с ИМпST была показана тенденция к меньшей распространенности СД среди пациентов с ЭКА ($p=0,08$) [47, 48]. В другом исследовании, однако, была получена статистически значимая меньшая распространенность СД среди пациентов с эктазированной ИОА (0% и 26,3%, $p=0,01$) [27]. Предполагается влияние двух патофизиологических механизмов, ответственных за эту закономерность. С одной стороны, было показано, что у пациентов с ЭКА увеличивается активность ММП, ответственных за деградацию меди сосудистой стенки КА. При этом известно, что у пациентов с СД наблюдается снижение активности ММП в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, приводя к снижению дилатации КА [83]. С другой стороны, у пациентов с СД снижена эндотелиальная дилатация, опосредованная NO, что также, вероятно, препятствует развитию ЭКА [64].

Среди других факторов, потенциально приводящих к развитию ЭКА, следует выделить **ятрогенный фактор**. Существуют данные, согласно которым ЭКА является редким осложнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), как при брахитерапии, атерэктомии или имплантации стента с лекарственным покрытием (СЛП) [84-86].

Среди факторов, потенциально провоцирующих развитие ЭКА при ЧКВ, можно выделить применение баллонной ангиопластики с большим диаметром баллона, высокого давления инфляции с последующим возможным перерастяжением КА, неоптимальную имплантацию стента, развитие мальпозиции, влияние антипролиферативного покрытия, которое может нарушить процесс реэндотелизации и привести к повышенной реакции на имплант в сосудистой стенке [87-90]. Многие такие случаи развития ЭКА после ЧКВ относятся к периоду применения СЛП 1 поколения. Вероятно, прогрессивное развитие интервенционной кардиоангиологии, внедрение стентов с более низкой толщиной страты, биорассасывающихся полимеров или бесполимерных покрытий СЛП,

новых антипролиферативных препаратов существенно снизило частоту развития ЭКА, связанной с ЧКВ [91]. Существуют также немногочисленные сообщения о развитии ЭКА после имплантации биорезорбируемых скаффолдов. Среди предполагаемых причин, считается, что постепенная деградация каркаса скаффолда может приводить к разрыву страт и к смещению частей скаффолда относительно друг друга и сосуда [92-94].

Среди большого количества опубликованных исследований сообщается о преимущественной распространенности эктазии в бассейне правой коронарной артерии [31, 32, 50, 95, 96]. Так, например, в исследовании, в котором проанализированы 77 пациентов с ЭКА и ИМпСТ, распространенность переднего ОИМ составила всего 3 % [6]. Н.К. Yip (2001) и коллеги предположили [97], что наиболее частое распространение эктазии в ПКА объясняется тем, что ПКА чаще имеет диаметр ИОА более 4 мм, а также обладает сравнительно более тонкой стенкой по сравнению с стенкой левой коронарной артерии (ЛКА), где распространенность эктазии значительно снижено [95].

Это предположение согласуется с тем фактом, что ЛКА имеет определенные структурные отличия по сравнению с ПКА. Коронарные артерии являются артериями мышечного типа, однако ЛКА содержит больше эластических волокон, что приближает ее по морфологии к аорте [98]. Адвентиция в ЛКА имеет сравнительно небольшую толщину по сравнению с ПКА, что подразумевает более эластичную структуру. Так, по существующим данным, ствол ЛКА - самый эластичный сегмент коронарных артерий [99].

Однако, существуют и другие, противоречивые данные. Согласно крупному исследованию с общей выборкой в 1044 пациента с ЭКА, распространенность эктазии несколько выше в бассейне ПМЖВ (37,55%), с сходной распространенностью в ПКА (30,94%) и в огибающей ветви (ОВ) (28,35%) [44].

Из-за резко увеличенного диаметра коронарной артерии, в участке эктазии происходит изменение кровотока с нарушением его ламинарности, наблюдаются ангиографические признаки нарушения эпикардальной, микроциркуляторной перфузии, с возможным развитием ишемии. Замедление кровотока ближе к

поверхности стенки сосуда предрасполагает к развитию массивного коронарного тромбоза, что часто ассоциируется с дистальной эмболизацией тромботическими массами, поражением микроциркуляторного русла, развитием феномена «no-reflow», увеличением смертности [5-8].

Кроме этого, некоторые авторы считают, что при ЭКА имеет место развитие феномена ишемического прекодиционирования миокарда. Суть феномена в том, что из-за длительного нарушения кровотока в эпикардальной ЭКА и развитии нарушений микроциркуляции развивается определенная метаболическая адаптация с последующей устойчивостью к длительному эпизоду ишемии [26, 96].

Согласно существующим данным, у пациентов с ИМпСТ в бассейне ЭКА (n=25) частота достижения оптимального эпикардального кровотока TIMI-3 (p=0,0001), миокардиальной перфузии TMPG 3 (p=0,02) статистически значимо ниже, по сравнению с пациентами с ИМпСТ вне ЭКА (n=80). Кроме того, в группе эктазированной ИОА частота MACE в отдаленном периоде, в среднем через 3 года, статистически значимо выше (p=0,01) [27]. Согласно другому исследованию, в котором был проведен анализ 77 пациентов с ЭКА и 154 пациентов без ЭКА, эктазия является независимым предиктором развития no-reflow при ИМпСТ [6].

Предполагается, что у разных пациентов может преобладать тот или иной этиопатогенетический фактор, приводящий не только к эктазии КА, но и к особенностям клинического течения, а также выбору оптимальной тактики терапии. Исходя из текущих знаний об этиопатогенезе ЭКА, а также из данных ангиографии, можно выделить несколько классификаций, которые, вероятно, во многом отражают тот или иной фенотип эктазии коронарной артерии.

1.5. Классификации эктазии коронарных артерий

Одной из первых описанных классификаций, широко используемой в современной практике, является классификация J.E.Markis (1976), представленная в исследовании с учетом анализа 2457 пациентов, которым проводили КАГ [31]. На

основании анализа КАГ 30 выявленных случаев ЭКА было предложено выделить 4 типа, в зависимости от степени вовлеченности коронарного русла:

Тип 1: Диффузная эктазия 2 или 3 коронарных артерий

Тип 2: Диффузная эктазия в одной артерии и локализованная эктазия в другой

Тип 3: Диффузная эктазия в одной коронарной артерии

Тип 4: Локализованная или сегментарная эктазия

Согласно одним данным, при анализе 8-летней выживаемости 512 пациентов, в зависимости от типа ЭКА по Markis, статистически значимых закономерностей обнаружено не было [100]. Согласно другим данным, у пациентов с 1 и 2 типом эктазии КА по Markis значимо увеличивается частота развития ОКС в отдаленном периоде в 10 лет ($9,7 \pm 2,3$ лет), по сравнению с пациентами с эктазией 3 или 4 типа по Markis (41% и 30%, $p=0,01$) [101].

Другая классификация предлагает более простое разделение и выделяет диффузные и фокальные формы ЭКА [102]. В 2021 году Y. Kataoka и коллеги опубликовали результаты крупного исследования, в котором проанализировали 78309 КАГ. Среди общей группы 595 пациентов были с ЭКА. Исследуемых разделили на 2 группы: с диффузной формой ЭКА ($n=474$) и с фокальной формой ЭКА ($n=121$). После проведенного анализа клинических событий, с медианным отдаленным периодом наблюдения в 87 месяцев, авторы пришли к выводу, что пациенты с диффузной формой ЭКА обладают повышенным риском развития МАСЕ, сердечно-сосудистой смертности и развития нефатального ОИМ. При многофакторном анализе и при применении псевдорандомизации наличие диффузной формы ЭКА предсказывает 4-кратное и 3,6-кратное увеличение риска МАСЕ в отдаленном периоде наблюдения соответственно. Согласно некоторым данным, диффузная форма эктазии чаще наблюдается в ПКА и в ОВ [102].

Несколько авторов предлагают классифицировать ЭКА в зависимости от ее формы. Так, по анатомической форме эктазии можно выделить диффузную форму, а среди фокальных форм - веретенообразную (поперечный размер эктазии меньше, чем продольный) и мешковидную (поперечный размер эктазии больше, чем продольный) [54].

В последующем, однако, предложили применять термин «коронарная аневризма» по отношению к дискретным и фокальным мешковидным эктатическим сегментам, применяя термин «коронарная эктазия» при веретенообразных и диффузных поражениях коронарного русла [31].

Тем не менее, в некоторых исследованиях используют описываемую классификацию. Так, в одном из исследований с общей выборкой в 20455 пациентов, которым провели КАГ, у 174 пациентов (8,5%) выявлена ЭКА. Среди них в 80% случаев выявлялась диффузная форма, в 16% – фузиформная, в 5% – мешковидная. Было обнаружено, что у пациентов без сопутствующего значимого атеросклеротического стенозирования, наиболее часто встречается диффузная форма ЭКА (92,5%), в то время как мешковидная ЭКА встречается лишь в 6% случаев в подгруппе пациентов с ЭКА с обструктивным атеросклерозом [50].

По сохранности сосудистой стенки ЭКА можно выделить 2 формы – истинные и ЭКА по типу псевдоаневризмы. При истинных ЭКА в патологический процесс вовлекаются все три слоя сосудистой стенки. В то время как ЭКА по типу псевдоаневризм представляют собой одно- или двухслойные дилатации, возникающих после разрыва меди и разрушения внешней эластической мембраны. Нельзя исключить влияние тупой травмы грудной клетки или повреждения сосудистой стенки при ЧКВ в образовании ЭКА по типу псевдоаневризмы [103-105].

Как уже было сказано, выраженная дилатация КА приводит к замедлению кровотока в эпикардальной коронарной артерии. В связи с этим предлагается классифицировать ЭКА в зависимости от их особенностей контрастирования при КАГ. Так, при контрастировании ЭКА может определяться кровоток по типу колебательного, который ассоциируется с сегментарным явлением обратного распространения рентгенконтрастного вещества (РКВ), сопровождающимся также вихревыми потоками. В другой части случаев, при контрастировании ЭКА определяются свойства так называемого статического потока, при котором проявляются свойства локального накопления РКВ вдоль стенки эктазированного

сегмента даже после того, как большая часть контраста вымылась из просвета ЭКА. Предполагается, что при наличии статического потока повышается риск развития массивного тромбоза, в том числе тромботической окклюзии [102].

В многочисленных публикациях предлагают классифицировать ЭКА в зависимости от наличия сопутствующего стеноза: ЭКА, ассоциированная с атеросклерозом коронарных артерий и изолированную форму ЭКА, без ассоциации с атеросклерозом [50, 106]. Предположительно, ЭКА, ассоциированная с атеросклерозом КА, является наиболее распространенной формой, которая наблюдается в 50-75 % случаев [49, 50]. Большинство исследований, проведенных к настоящему моменту, указывают на схожий сердечно-сосудистый риск для пациентов с ЭКА, ассоциированной с атеросклерозом, по сравнению с пациентами с атеросклерозом КА и без ЭКА, при этом изолированная форма ЭКА демонстрирует меньший риск сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде [23].

В крупном исследовании 2020 года был проведен анализ 20455 КАГ, был отобран 161 пациент с ЭКА. В 75% ЭКА ассоциировалась с атеросклерозом КА, в 25% случаев определялась изолированная форма ЭКА. Согласно результатам, у пациентов с ЭКА, ассоциированной с атеросклерозом, статистически значимо чаще выявляется ИМпСТ (0% и 20,7%, $p=0,05$), реже наблюдалось эктазия с вовлечением трех и более КА ($p=0,05$), чаще наблюдалась фокальная (веретенообразная или фузиформная) форма ЭКА по сравнению с пациентами с изолированной формой ЭКА. Авторы исследования установили, что в отдаленном периоде в $6\pm 3,6$ лет, пациенты с эктазией КА, ассоциированной с значимым атеросклеротическим стенозированием, имеют более высокий риск МАСЕ, чем пациенты с изолированной формой ЭКА (48.8% и 25%, $p=0,008$). Было установлено, что предикторами развития МАСЕ в отдаленном периоде являются наличие артериальной гипертензии или наличие эктазии КА, ассоциированной с атеросклеротическим поражением [50].

Одна из используемых классификаций предлагает подразделять ЭКА по их размеру. Схожая классификация используется для описания аневризм. Выделяют

малые (размер сосуда <5 мм), средние (размер сосуда 5-8 мм), и гигантские ЭКА (диаметр сосуда >8 мм) [107].

Согласно опубликованным данным, выявлена заметная частота корреляционной связи между диаметром коронарной эктазии и значением TIMI frame count (TFC) $r = 0,598$, $p=0,007$, однако значимой корреляции между длиной эктазии и TFC не было ($p=0,163$). Таким образом, с ростом диаметра ЭКА снижается скорость кровотока, что, потенциально, приводит к более высокому риску тромбообразования и поражения микроциркуляторного русла [108].

Весьма логичным представляется подразделять ЭКА по их расположению. Существуют достаточно противоречивые данные о распространенности ЭКА в том или ином бассейне КА. Так, в крупнейшем исследовании с общей выборкой в 1044 пациента с ЭКА, эктазия была локализована в 2,78% случаев в стволе ЛКА, в 30,94% случаев в ПКА, в 37,55% случаев в ПМЖВ, в 28,35% случаев в ОВ и в 0,38% случаев в промежуточной ветви [44].

В соответствии с мета-анализом, в котором проведен анализ 340 пациентов с ЭКА и 5406 без ЭКА при ИМпСТ, правая коронарная артерия была статистически значимо чаще эктазирована (ОШ: 1,39, $p=0,02$) [109].

Согласно другому исследованию с общей выборкой в 4788 пациентов с ОКС, среди 174 пациентов с ЭКА ПКА статистически значимо чаще являлась ИОА, в то время как у пациентов контрольной группы ПМЖВ чаще всего была ИОА [24]. Эти данные подтверждает результаты другого исследования, в котором были отобраны 744 пациента с ИМпСТ. Среди 39 пациентов с ИМпСТ в бассейне ЭКА в 69,2% случаев ИОА являлась ПКА, в то время как в контрольной группе ИОА являлась преимущественно ПМЖВ (46,5%) [48]. Среди других данных научной литературы встречаются похожие результаты. Так, в одном из недавно опубликованных исследований, среди 1780 пациентов общей группы, 36 (2%) пациентов были с эктазией КА. Согласно полученным результатам, среди пациентов группы ЭКА вероятность развития инфаркта миокарда в бассейне ПКА достоверно выше (63.9% и 38.4%, $p = 0,026$), чем в контрольной группе [26].

На основании вышеизложенных данных можно предположить, что у пациентов с ЭКА наиболее вероятно развитие ОКС, в том числе ИМпСТ, именно в бассейне эктазированной правой коронарной артерии. Данные мировой литературы подтверждают предположение о наличии предрасположенности к развитию острой ишемии в бассейне эктазированной правой коронарной артерии. Так, при проведении многофакторного регрессионного анализа, эктазированная ПКА является сильным и независимым предиктором no-reflow у пациентов с ИМпСТ [6].

Кроме того, согласно крупному мета-анализу среди пациентов с ИМпСТ, у пациентов с ЭКА ПКА статистически значимо чаще является инфаркт-ответственной ($p=0,02$) [109].

Таким образом, предполагается логичным выделить следующие клиничко-патогенетические фенотипы ЭКА при ОКС:

- 1) ЭКА с разрывом или эрозией атеросклеротической бляшки и развитием массивного коронарного тромбоза
- 2) ЭКА с присутствием внутрисветного тромбоза при отсутствии атеросклеротического поражения
- 3) ЭКА с развитием дистальной эмболизации тромботическими массами
- 4) ЭКА с признаками нарушения микроциркуляции и перфузии миокарда
- 5) ЭКА с комбинацией различных патогенетических факторов

1.6. Диагностика

Коронарография остается основным методом диагностики ЭКА. Наиболее типичными ангиографическими признаками ЭКА являются: задержка антеградного контрастирования при селективной катетеризации, сегментарное обратное распространение контраста и локальный стаз рентгенконтрастного вещества в расширенном сегменте коронарной артерии. Эти признаки отражают серьезные нарушения перфузии миокарда. Вместе с тем, применение КАГ при ЭКА

имеет определенные ограничения, связанные с оценкой истинного просвета сосуда, нередко в условиях коронарного тромбоза.

В этой связи применение такого внутрисосудистого метода визуализации, как **внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ)** предполагается весьма полезным. При применении ВСУЗИ можно точно определить диаметр КА, минимальную площадь просвета КА, процент стеноза, оценить выраженность коронарного тромбоза, степень кальцификации КА, оптимально подобрать размер стента при выполнении ЧКВ. Кроме того, ВСУЗИ позволяет классифицировать ЭКА в зависимости от сохранности сосудистой стенки [110].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является еще одним методом внутрисосудистой визуализации. С одной стороны, ОКТ отличается от ВСУЗИ более высоким пространственным разрешением, что может быть полезно при изучении структуры атеросклеротической бляшки. С другой, в крупных КА применение ОКТ ограничено, поскольку световой луч обладает меньшей проникающей способностью в ткани и в пространстве, чем звуковая волна, что также способствует потере качества и четкости изображения по мере удаления датчика ОКТ от внутренней поверхности сосудистой стенки [111,112].

Другие инструментальные методы играют меньшую роль. Так, **компьютерная томография-коронарография (КТ-КАГ)** может быть полезна для неинвазивной диагностики ЭКА. КТ-КАГ может предоставить важную информацию как об анатомических особенностях ЭКА, так и о числе и распределении эктазированных сегментов, максимальном диаметре эктазированного сегмента, наличии сопутствующего стеноза, коронарного тромбоза или о форме эктазии. Кроме того, КТ-КАГ позволяет провести трехмерную реконструкцию сердца и коронарного русла, что позволяет получить больше информации о соседних структурах (как, например, о наличии фистул) [21,113,114].

1.7. Клиническая картина

Клинические проявления ЭКА гетерогенны, также неоднородна и структура клинической манифестации. Среди возможных клинических проявлений ЭКА: ОКС, включая ИМпСТ, ИМбпСТ, нестабильная стенокардия, также стенокардия напряжения, ишемия миокарда, вызванной физической нагрузкой, микрососудистая дисфункция, ИМБОКА, сдавление сердечных и внесердечных структур, а также разрыв ЭКА с развитием острой тампонады сердца, внезапная сердечная смерть (ВСС) [43,53, 115-117].

Согласно крупному исследованию, в ходе которого 22235 пациентам была проведена КАГ, было отобрано 1044 пациентов с ЭКА. Было установлено, что наиболее частой клинической формой ИБС среди пациентов с ЭКА является ИМпСТ (42,3%), частота ИМбпСТ составила 27,39%, частота нестабильной стенокардии - 13,6%, других формы ИБС - 16,6%. Таким образом, чаще всего выявление у пациента ЭКА ассоциируется с острой формой коронарной недостаточности [44].

1.8. Стратификация риска

Существуют достаточно ограниченные данные, характеризующие отдаленные клинические исходы у пациентов с ЭКА. Известно, что патологические изменения, которые развиваются при ЭКА, приводят к ухудшению перфузии миокарда, повышенному риску тромбообразования и повреждения микроциркуляторного русла [6, 108].

Весьма вероятно, что описанные изменения коронарного кровотока в ЭКА неизбежно будут влиять на отдаленные клинические исходы. Это подтверждается достаточно крупным исследованием с клиническими сверхотдалёнными ($9,7 \pm 2,3$ лет) результатами наблюдения после лечения пациентов с ЭКА. Пациенты с скомпрометированным кровотоком в ЭКА ($ТІМІ < 3$) продемонстрировали 2,3-

кратное увеличение вероятности развития ОКС (45% и 28%, $p < 0,01$) в отдаленном периоде [101].

Эти результаты вполне согласуются с тем, что у пациентов с ИМпСТ ($n=744$) в бассейне эктазированной ИОА ($n=39$) непосредственный результат после проведенного ЧКВ хуже при анализе частоты коронарного кровотока ТИМІ 3 (53,8% и 93,5%, $p < 0,0001$), а также при анализе сочетания кровотока ТИМІ 3 и перфузии миокарда по шкале Myocardial perfusion grade 2-3 (МВG) (38,5% и 69,1%, $p < 0,0001$), а также кровотока ТИМІ ≤ 2 (46,2% и 6,5%, $p < 0,0001$), по сравнению с пациентами без ЭКА. Однако 85% пациентов с ЭКА и кровотоком ТИМІ 2 после ЧКВ продемонстрировали улучшение перфузии ЭКА до ТИМІ 3 в отдаленном периоде. Только у 25% из группы пациентов без ЭКА были отмечены схожие изменения. Причина и механизм происхождения описанных изменений остаются неизвестными. Период клинического наблюдения пациентов составил 1 год. Весьма парадоксально, что частота общей смертности была ниже в группе пациентов с ЭКА (2,6% и 14,5%, $p = 0,0361$). Вероятно, это объясняется воздействием вмешивающихся факторов. Так, группа без ЭКА состояла из клинически более тяжелых пациентов при анализе частоты Killip IV (7,7% и 19,9%, $p = 0,06$), а также частоты многососудистого поражения (20,5% и 36,3%, $p = 0,04$) [48].

В одном из исследований оценивали ангиографические результаты и клинические исходы у пациентов с ИМпСТ. Среди 1655 пациентов, 99 были с ЭКА. В результатах данной работы указывается, что частота развития no-reflow выше в группе пациентов с ЭКА. В отдаленном периоде (1 год) выявляется эквивалентный риск общей смертности между подгруппами (6,1% и 4,9%, $p = 0,37$). Частота выполненной реваскуляризации сосуда через 1 год также сопоставима между подгруппами пациентов с ЭКА и без ЭКА (9,6% и 8,1%, $p = 0,39$) [47].

Данные другого исследования среди пациентов с ИМпСТ ($n=105$) продемонстрировали, что после процедуры ЧКВ в бассейне эктазированной ИОА ($n=25$) состояние эпикардального кровотока значимо хуже, чем в группе без эктазии ИОА ($p = 0,0001$). Хотя в отдаленном периоде в 36 месяцев частота общей

смертности была без статистически значимой разницы (8% и 7,5%), частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выше в группе пациентов с эктазией ИОА, чем в группе без эктазии ИОА (44% и 16,3%, $p=0,01$), преимущественно за счет развития повторного ОИМ или необходимости реваскуляризации КА [27].

Крупный мета-анализ, объединяющий 6 исследований с общей выборкой в 5746 пациентов с ИМпСТ, среди которых 340 пациентов с ЭКА, продемонстрировал, что шанс развития no-reflow в группе ЭКА в 4 раза выше, чем в группе без ЭКА (ОШ: 4,07, $p<0,001$), при этом частота общей смертности без значимой разницы между подгруппами ($p=0,63$). Однако, в исследовании не приводится анализ других клинических конечных точек в отдаленном периоде [109].

Таким образом, существующие данные опубликованных научных исследований подтверждают, что проведение ЧКВ в бассейне эктазированной ИОА сопряжено с более низкой частотой ангиографического успеха процедуры, что, согласно литературе, также может оказывать влияние на клинические исходы. При этом, однако, весьма любопытен тот факт, что кровоток в ЭКА часто спонтанно улучшается после процедуры ЧКВ. К настоящему моменту данные клинических исследований, в которых анализировали исходы в отдаленном периоде у пациентов с ИМпСТ в бассейне ЭКА, продемонстрировали несколько противоречивые результаты относительно того, насколько неблагоприятным фактором для снижения выживаемости или развития неблагоприятных событий является наличие эктазии ИОА.

1.9. Терапия, применяемая у пациентов с эктазией коронарных артерий

К настоящему моменту неясно, какой должна быть оптимальная терапия пациентов с ЭКА. Среди существующих исследований, большинство из которых имеют весьма небольшую выборку пациентов, почти нет исследований, которые

бы сравнивали эффективность того или иного метода лечения пациентов с ЭКА как при стабильной ИБС, так и при ОКС, в частности, при ИМпСТ. В основном проводится лишь анализ ангиографических и клинических данных пациентов с ЭКА, которым проводилась КАГ, либо объединенных одной клинической группой (ОКС, ИМпСТ, в том числе при эктазии ИОА). Среди возможных вариантов лечения можно выделить медикаментозную терапию, проведение ЧКВ или хирургического вмешательства. При отсутствии рекомендованных стратегий лечения терапия в каждом конкретном случае определяется отдельно, с учетом клинической картины, анатомических особенностей, возможных осложнений и сложностей при проведении инвазивного лечения.

1.9.1. Медикаментозная терапия

Гиполипидемическая терапия

Среди данных литературы нет исчерпывающих сведений о том, какой должна быть оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с ЭКА, в том числе при ИМпСТ. Учитывая те данные, что большинство случаев ЭКА ассоциированы с атеросклерозом, весьма разумным представляется, кроме модификации сердечно-сосудистых факторов риска, применение гиполипидемической терапии, в частности статинов. Известно, что данная группа препаратов не только снижает синтез холестерина и прогрессирование атеросклероза, но и обладает плеiotропными эффектами, в частности, противовоспалительным. Предполагается положительный эффект от применения статинов не только в группе пациентов с ЭКА, ассоциированной с атеросклеротическим стенозом, но и в общей подгруппе пациентов с ЭКА, поскольку было продемонстрировано эффект статинов в снижении уровня таких противовоспалительных маркеров, как СРБ, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкина 1 и 6 [118-123].

Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия

Достаточно спорным вопросом остается вид оптимальной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с ЭКА. Развитие выраженной дилатации коронарной артерии связано с снижением скорости кровотока, что предрасполагает активацию каскада свертывания, возможное развитие внутрикоронарного тромбоза и дистальной эмболизации [124].

Согласно существующим данным, среди пациентов с изолированной формой ЭКА, без ассоциации с значимым стенозом коронарных артерий, статистически значимо повышен уровень Р-селектина, бетатромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 по сравнению с группой контроля. Это подразумевает повышенную реактивность тромбоцитов и склонность к тромбообразованию пациентов с ЭКА [125].

В мета-анализе 2018 года, в котором объединили данные 14 исследований, было установлено, что у пациентов с ЭКА значимо повышен средний объем тромбоцитов. Известно, что повышенный уровень среднего объема тромбоцита является фактором риска сердечно-сосудистых событий. Установлено, что повышение уровня среднего объема тромбоцитов приводит к 1,7-кратному увеличению шанса смерти у пациентов после ОКС [126, 127].

В этой связи весьма разумным предполагается применение пролонгированной двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) и/или антикоагулянтной терапии (АТ) у пациентов с ЭКА, особенно среди пациентов с ОКС или ИМпСТ [24, 128, 129].

В крупном ретроспективном исследовании были проанализированы 317 пациентов с ЭКА. В отдаленном периоде наблюдения, в среднем через 10 лет, частота развития ОКС была ниже у пациентов, принимающих ДААТ (17% и 34%, $p=0,03$) или антикоагулянты (29% и 42%, $p=0,02$) [101].

Ранее был продемонстрирован положительный эффект дополнительного приема антикоагулянтной терапии к ДААТ при ОКС и ЭКА. У пациентов,

принимавших АТ, был статистически ниже риск развития повторного ОИМ в отдаленном периоде ($p=0,035$) [130].

Согласно существующим данным, у тех пациентов с ЭКА, которые были госпитализированы по причине ОКС, у которых при лечении был использован варфарин и процент времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в границах целевого диапазона (TTR) составлял 60% и более, частота 10-летних неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была равна 0 и была статистически значимо ниже, чем в группе, где значение процента TTR составил менее 60% (0% и 33%, $p=0,03$) [129].

В другом исследовании пациентов с ИМпСТ в бассейне эктазированной ИОА применение варфарина было связано с незначимым снижением частоты имплантации стента (33,3% и 63,2%, $p=0,19$), а также выявлялось незначимое снижение частоты МАСЕ через 3 года наблюдения (16,7% и 52,6%, $p=0,18$) по сравнению с группой пациентов, не принимавших варфарин. Вероятно, отсутствие статистически значимой разницы объясняется малой группой исследуемых и отсутствием анализа подгруппы пациентов, у которых был достигнут оптимальный процент TTR [27].

Ранее V. Sorrel и коллеги (1998) предложили комбинацию из аспирина (80-360 мг в день) и варфарина с достижением целевого диапазона МНО в 2-2.5 для пациентов с эктазией коронарной артерии [131]. С учетом этого в 2009 году вышло исследование, в котором среди пациентов с ЭКА ($n=20$) большинство (75%) принимали комбинацию из варфарина и аспирина (160 мг в день). По результатам 4 лет наблюдения, наблюдается низкая (5%) частота сердечно-сосудистых событий и (0%) смертности [132].

Пациенты с изолированной формой ЭКА, без ассоциации с стенозирующим атеросклерозом, вероятно, представляют собой отдельную подгруппу пациентов с определенным фенотипом, лечение которых может иметь иной оптимальный вид [43, 125, 131, 133].

У пациентов с изолированной формой ЭКА может быть оправдан прием антиагрегантной терапии в качестве первичной профилактики. При этом прием

антикоагулянтной терапии целесообразно назначать только в качестве вторичной профилактики [43, 131, 134].

Таким образом, предполагается разумным сочетать антикоагулянтную терапию вместе с антиагрегантной, в том числе с ДААТ, у пациентов с ЭКА в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. У пациентов с ЭКА без ОКС, однако, прием тройной антиагрегантной терапии кажется необоснованным. По определенным данным, первичная профилактика у пациентов с ЭКА должна включать применение ДААТ, поскольку показана эффективность в снижении риска ОКС. Антикоагулянтная терапия также демонстрирует эффективность в снижении риска ОКС и может быть показана пациентам с ЭКА. Некоторые авторы считают, что прием антикоагулянтной терапии может быть оправдан у пациентов высокого риска при увеличении диаметра КА более, чем в 2 раза, или при диаметре более 8 мм [135-137].

Некоторые авторы предлагают использовать комбинацию аспирина и варфарина в качестве метода первичной профилактики у пациентов с эктазией коронарной артерии. Несмотря на то, что результаты отдельных исследований демонстрируют целесообразность такой схемы медикаментозной терапии, отсутствуют убедительные данные крупных исследований о преимуществе такой схемы терапии над другими.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Известно, что прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) связан с снижением артериального давления (АД). Эффект опосредован через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и связан со снижением вазоконстрикции, опосредованной ангиотензином II. В этой связи применение ингибиторов АПФ (иАПФ) оправдано у пациентов с ЭКА, особенно у пациентов с ЭКА и артериальной гипертензией, поскольку повышенное артериальное давление является фактором развития дилатации сосуда [138, 139].

иАПФ, вероятно, как и блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА), демонстрируют эффект в снижении уровня маркеров воспалительного процесса у пациентов с ЭКА [119, 140].

В крупном исследовании проспективно проанализировали 310 пациентов, среди которых 152 (4,4%) были с ЭКА, и 158 пациентов были с стенозирующим атеросклерозом КА и составили группу контроля. Согласно результатам, наличие DD генотипа гена АПФ независимо ассоциировалось с наличием ЭКА (ОШ: 2,16, $p=0,0027$). Данная закономерность остается устойчивой при исключении из анализа группы в 44 пациента с эктазией коронарной артерии без признаков ассоциированного атеросклеротического поражения [141].

Блокаторы кальциевых каналов

Прием блокаторов кальциевых каналов приводит к снижению артериального давления, в связи с чем применение данных препаратов может быть целесообразно у пациентов с ЭКА и артериальной гипертензией [23].

Известно, что ЭКА имеют некоторую предрасположенность к развитию спазма [131, 142]. С этой точки зрения предполагается разумным применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, вероятно, в первую очередь среди пациентов с изолированной формой ЭКА, без атеросклеротического стенозирования.

В рандомизированном исследовании 2015 года, с общей выборкой в 9780 пациентов, подвергнутых КАГ, были отобраны 60 пациентов с изолированной формой ЭКА. Пациенты были случайно распределены в группу дилтиазема или в контрольную группу. Среди пациентов группы дилтиазема препарат вводили интракоронарно в дозировке 5 мг, в случае пациентов контрольной группы проводилось введение физиологического раствора. В данном исследовании сообщается о высокой эффективности данного недигроперидинового кальциевого блокатора в улучшении коронарного кровотока при анализе TIMI ($p<0,001$), TFC

($p < 0,001$), в том числе при анализе перфузии миокарда по шкале MBG ($p = 0,02$) [143].

Эти данные вполне согласуются с результатами мета-анализа, в который включены в общей сложности 8 рандомизированных исследований ($n = 494$). Согласно результатам, у пациентов с no-reflow интракоронарное введение недигроперидиновых кальциевых блокаторов (верапамил или дилтиазем) улучшает перфузию миокарда за счет снижения частоты развития no-reflow ($p = 0,0002$), снижения скорректированного TFC ($p = 0,0001$), а также снижает риск 6-месячного MACE ($p = 0,02$) [144].

Однако нет убедительных данных об эффективности данных препаратов у пациентов с эктазией коронарных артерий с атеросклеротическим стенозированием.

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы представляют собой группу препаратов, прием которых связан с снижением потребления кислорода миокардом, с отрицательным хронотропным эффектом, и их прием может быть полезен у пациентов с эктазией КА [43]. Известно, что применение бета-блокаторов у пациентов с АГ связано с улучшением энергетического баланса миокарда, что также связано с уменьшением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, преимущественно у молодых пациентов [145].

Тем не менее, целесообразность применения бета-блокаторов у пациентов с ЭКА остается актуальным вопросом. Согласно данным мировой литературы, у пациентов с ЭКА применение бета-блокаторов может приводить к увеличению риска коронарного спазма, вероятно, за счет повышенного влияния при стимуляции альфа рецепторов [129, 131]

Следует отметить, что предполагается маловероятным развитие спазма в эктазированном сегменте коронарной артерии при воздействии

фармакологических препаратов, поскольку известно, что при развитии эктазии происходит разрушение гладкомышечных клеток. Спазм в ЭКА возникает именно в участках перехода дилатированного сегмента в прилежащий нормальный [69].

Нитраты

Нитроглицерин, как и другие представители группы нитратов, используется для лечения ИБС за счет своего вазодилатирующего эффекта в артериях и венах. Механизм действия связан с дотацией NO группы [146].

Нитроглицерин широко применяется у пациентов с ИБС, вызванной атеросклерозом. Однако в случае отсутствия значимого стенозирования ЭКА нитроглицерин может снизить скорость кровотока в эпикардальной КА. Предполагается, что реализуемый эффект, как дополнительное медикаментозное расширение эпикардальной ЭКА, может привести к замедлению перфузии миокарда и ухудшению клинического состояния [108]. Было продемонстрировано, что у пациентов с ЭКА применение нитроглицерина не только не имеет положительного влияния, но и способствует усугублению ишемии, вызванной физической нагрузкой ($p < 0,001$). Установлено, что интракоронарное введение нитроглицерина приводит к увеличению диаметра ЭКА, что значимо коррелирует с изменением метаболических маркеров ишемии ($p < 0,001$) и развитием ангиографических признаков ухудшения эпикардальной перфузии, преимущественно за счет развития сегментарного обратного кровотока ($p < 0,04$) [43].

Поскольку недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов оказывают свое вазодилатирующее действие преимущественно на артериолы, а не на эпикардальную КА, это, вероятно, объясняет их благоприятное воздействие на перфузию сердечной мышцы при ЭКА и при no-reflow. В свою очередь, поскольку нитроглицерин приводит к дилатации эпикардальной КА, его применение у

пациентов с ЭКА должно быть ограничено ввиду риска ухудшения симптомов ишемии.

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Поскольку у пациентов с ИМпСТ и ЭКА высока частота развития массивного коронарного тромбоза, предложено применять блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) рецепторов тромбоцитов. Ранее было показан эффект применения блокаторов GP IIb/IIIa у пациентов высокого риска с ИМпСТ в уменьшении коронарного тромбоза и улучшении клинических исходов [147].

Несколько опубликованных клинических случаев подтверждает эффективность применения блокаторов GP IIb/IIIa у пациентов с ИМпСТ и эктазией ИОА [148,149].

В исследовании среди пациентов с ИМпСТ в группе эктазированной ИОА статистически значимо чаще проводили препроцедуральную (72% и 37,5%, $p=0,01$) и постпроцедуральную (33,3% и 1,3%, $p=0,0001$) инфузию GP IIb/IIIa >24ч, чем пациентам группы ИМпСТ без ЭКА. При этом не было значимого увеличения риска кровотечений [27].

Однако не было продемонстрировано убедительных данных в пользу клинической эффективности применения блокаторов GP IIb/IIIa у пациентов с ИМпСТ и эктазией КА, поскольку даже при их применении, в том числе в сочетании с вакуумной тромбаспирацией, частота no-reflow остается высокой. Вероятно, последующие крупные исследования должны внести больше ясности в целесообразности применения данной группы препаратов у пациентов с эктазией ИОА [27, 47].

1.9.2. Инвазивное лечение

Чрескожное коронарное вмешательство

Чрескожное коронарное вмешательство остается основным инвазивным методом терапии пациентов с ЭКА, в том числе при ИМпСТ. К настоящему моменту нет четких рекомендаций при выполнении ЧКВ у этой группы пациентов. В общем виде, при проведении ЧКВ у пациента с ИМпСТ в бассейне эктазированной ИОА хирург рискует столкнуться с такими распространенными перипроцедуральными сложностями, как наличие массивного коронарного тромбоза 3-5 по шкале TIMI thrombus grade (TTG), постпроцедуральный кровоток на уровне $TIMI \leq 2$, риск развития дистальной эмболизации и риск развития феномена no-reflow, наличие остаточного тромбоза, а также риск развития мальпозиции стента [20, 39, 88, 141].

Проведение ЧКВ среди пациентов с ИМпСТ и ЭКА нередко сопряжено с массивным коронарным тромбозом. Согласно последним данным, у пациентов с ЭКА и ИМпСТ значительно чаще применяется мануальная вакуумная тромбаспирация (МВА) (17.2% и 6.3%, $p < 0.001$). Кроме того, МВА значительно чаще применялась как единственный метод инвазивной терапии у пациентов с эктазированной ИОА [26, 47].

Применение МВА предполагается весьма обоснованным у пациентов с ИМпСТ и ЭКА. В крупнейшем мета-анализе, посвященном применению МВА у пациентов с ИМпСТ, с включением 43 рандомизированных клинических исследований и общей выборкой в 26682 пациента, было продемонстрировано снижение шансов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ: 0,86; 95% ДИ: 0,73-1,00), смертности (ОШ: 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,99), повторного ОИМ (ОШ: 0,65; 95% ДИ: 0,44-0,95) и необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда (TVR) (ОШ: 0,86, 95% ДИ: 0,74-1,00) в экспериментальной группе. При этом, однако, необходимо упомянуть, что

рутинное применение МВА, хоть и не продемонстрировало статистически значимой разницы, но демонстрирует тенденцию к 1,5-кратному увеличению шанса инсульта (ОШ: 1,48, 95% ДИ 0,92-2,38) [150]. Данный риск во многом связан с несовершенством конструкции современных катетеров для МВА. Некоторые авторы рекомендуют применение МВА вместе с блокаторами GP IIb/IIIa для увеличения воздействия на тромб и снижения риска тромбоемболии у пациентов с ЭКА и ИМпСТ.

Среди различных стратегий борьбы с массивным коронарным тромбозом предлагается применение интракоронарной тромболитической терапии (ИК ТЛТ). Так, в одной научной работе описывается 2 клинических случая, в котором пациентам с ОИМ и ЭКА успешно восстановили кровоток в ПКА с массивным тромбозом после безуспешного использования баллонной ангиопластики. Исследователи применяли импульсное селективное введение 480,000 единиц урокиназы с последующим внутривенным введением 1,6 млн единиц рекомбинантного тканевого активатора плазминогена монтеплазы. При повторной КАГ через 3 недели с применением ВСУЗИ не определялось признаков значимого стенозирования и от стентирования было решено отказаться [151].

В другом клиническом случае, опубликованном в 2017 году, также подтверждается высокая эффективность применения ИК ТЛТ у пациентов с ИМпСТ при эктазированной ИОА. Вначале у пациента с массивным тромбозом в эктазированной ПКА применяли МВА (катетер Rebirth, Япония) с аспирацией красного тромба и достижением кровотока ТИМІ 2. При ВСУЗИ визуализировалась разорванная атеросклеротическая бляшка с некротическим ядром и массивным тромбозом. В дальнейшем с помощью микрокатетера Progreat (США) было введено 5мг альтеплазы, разведенной в 5мл физиологического раствора. Через 10 минут произошла частичная резорбция массы тромба с улучшением кровотока до ТИМІ 3. Однако, в дальнейшем, с целью разрыва массы частично лизированного тромба, была применена баллонная ангиопластика некомплаенсным баллонным катетером 4,5 × 8 мм с последующим смещением, дистальной эмболизацией и замедлением коронарного кровотока до ТИМІ 2. После еще одного селективного введения

альтеплазы кровотока вновь улучшился до ТИМІ 3, произошел регресс ангинозных болей. При проведении контрольного исследования через 9 дней с помощью КАГ и ВСУЗИ значимого стенозирования ЭКА обнаружено не было. Значение фракционного резерва кровотока составило 0,98, в связи с чем стентирование не проводили. Отмечается, что, даже несмотря на усиленную антиагрегантную терапию (ДААТ и блокаторы GP IIb/IIIa) в дополнение к ИК ТЛТ, пациент не перенес какого-либо кровотечения [152].

В мировой литературе также встречаются и другие случаи успешного применения ИК ТЛТ у пациентов с ИМпСТ в бассейне ЭКА. Почти во всех описанных случаях массивного тромбоза эктазированной ПКА применение ИК ТЛТ (альтеплаза, тенектеплаза) приводило к существенной регрессии коронарного тромбоза, улучшению кровотока в ЭКА, исчезновению ангинозных болей. При этом, почти во всех случаях, удалось избежать стентирования ЭКА при контрольном исследовании [153-155]. Отмечается, что в некоторых случаях дозировка альтеплазы увеличивалась до 20 мг (введение по 5 мг с 10-минутным перерывом) в случае, когда при меньшей дозировке не удается достичь значимой резорбции массы тромба. При этом не выявляется увеличения риска кровотечения в ближайшем периоде наблюдения [156].

Согласно современным рекомендациям, при ИМпСТ рекомендовано стентирование ИОА [1,2]. В контексте обсуждения эктазии коронарных артерий следует отметить, что важным аспектом является применение современных стентов с лекарственным покрытием 2 поколения и новее, поскольку существуют сообщения о развитии эктазии после имплантации СЛП первых поколений [91].

Весьма полезным представляется применение внутрисосудистых методов визуализации - ВСУЗИ или ОКТ. Поскольку при эктазии ангиографическая визуализация коронарной артерии может быть затруднена, применение внутрисосудистых методов позволит правильно оценить наличие резидуального тромбоза, остаточный стеноз и диаметр артерий, а также, в отдельных случаях, отказаться от стентирования [27].

В условиях высокого риска мальпозиции и перепада диаметра артерии, что нередко встречается при ЭКА, представляется достаточно разумным применение самораскрывающихся стентов, которые, в свою очередь, могут быть как голометаллические, так и с лекарственным покрытием. К числу потенциальных преимуществ подобных стентов можно отнести улучшенную адаптацию к стенке сосуда при большом перепаде диаметра и сложной анатомии коронарного русла, а также возможность стента к адаптации к размеру сосудистой стенки спустя время, сравнительно атравматическая имплантация, снижающая вероятность дистальной эмболизации. Однако, мировой опыт применения данных стентов при ЭКА, в том числе при ОКС или при ИМпСТ, весьма ограничен. Описаны всего несколько успешных клинических случаев применения подобных самораскрывающихся стентов [157-159].

Среди опубликованных исследований нет убедительных данных об эффективности применения лишь только баллонной ангиопластики (БА) у пациентов с ИМпСТ в бассейне эктазированной ИОА в качестве первичного вмешательства. Сообщается, что у тех пациентов с ОИМ, которым в ЭКА проводили лишь БА при ЧКВ, наблюдается увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде [147]. В связи с этим применение лишь БА для восстановления кровотока у пациентов с ИМпСТ в бассейне эктазированной ИОА предполагается нецелесообразным.

Есть лишь ограниченные данные нескольких исследований, в которых анализировались результаты лечения пациентов с ЭКА при ИМпСТ, которым, по причине незначимости стеноза в эктазированной ИОА не был имплантирован стент. В одном из исследований пациентов с ИМпСТ, среди 99 пациентов с ЭКА, 4 пациентам (4%) с ЭКА не был имплантирован стент по причине незначимости стенозирования. Была обнаружена статистически незначимая разница при анализе частоты острого тромбоза стента (2% и 3,6%, $p=0,31$) или летальности спустя 1 год (6,1% и 4,9%, $p=0,37$) между группой с ЭКА и контрольной группой [47].

В другом исследовании, опубликованном в 2017 году, проводили анализ терапии пациентов с ИМпСТ в бассейне ЭКА. Среди общей группы пациентов с

ЭКА 14 (56%) пациентам был имплантирован стент в эктазированную ИОА, 11 (44%) пациентам стент имплантирован не был. Среди 11 пациентов у 8 визуализировались признаки массивного коронарного тромбоза с недостаточной визуализацией дистального русла даже после применения МВА. У 2 пациентов визуализировался незначимый стеноз эктазированной КА, 1 пациенту провели аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Согласно данным отдаленного наблюдения через 3 года, частота комбинированной конечной точки была без значимой разницы между подгруппами (35,7% и 54,6%, $p=0,59$). Отмечается, что в группе пациентов с эктазией КА без имплантации стента, частота достижения ангиографического успеха достоверно ниже ($p=0,04$) [27]. В связи с этим предполагается влияние вмешивающегося фактора на результаты исследования, поскольку у значительного числа пациентов, которым не был имплантирован стент, после проведения процедуры ЧКВ сохранялся замедленный кровоток в КА на уровне TIMI <3 и нарушенная перфузия миокарда. Известно, что у пациентов с не полностью восстановленным кровотоком в коронарной артерии на уровне TIMI 2 и меньше наблюдается повышенный риск летального исхода в отдаленном периоде [160]. Схожие изменения выявляются и при анализе коронарного кровотока ЭКА. У пациентов с нарушенным кровотоком в ЭКА на уровне TIMI <3 увеличивается риск развития ОКС (45% и 28%, $p<0,01$) [101].

В связи с этим предполагается весьма важным достижение оптимального кровотока в ИОА на уровне TIMI 3 при ИМпСТ и ЭКА при помощи МВА, ИК ТЛТ и/или баллонной ангиопластики в том числе при применении стратегии отсроченного коронарного вмешательства. В случае, если предпринимаемые действия не приводят к достижению устойчивого кровотока TIMI 3, следует произвести имплантацию стента.

Среди проанализированных источников литературы нет публикаций, посвященных применению тактики отсроченного коронарного вмешательства среди пациентов с эктазией ИОА при ИМпСТ, в свою очередь, среди отечественных источников практически нет исследований применению ОКВ среди пациентов с ИМпСТ [161-172].

Хирургическое вмешательство

Проведение АКШ, резекции, лигации или тромбэктомии долгое время оставались одними из немногочисленных способов терапии пациентов с ЭКА, в том числе при ОКС. Основное показание к проведению операции во многом определяется рекомендациями по проведению АКШ и клиническим состоянием пациентов. Согласно немногочисленным опубликованным данным, проведение АКШ у пациентов с ЭКА и атеросклеротическим поражением коронарного русла не ассоциируется с снижением MACE по сравнению с пациентами с атеросклеротическим поражением коронарного русла, но без ЭКА [4, 166]. На современном этапе развития интервенционной кардиологии применение АКШ или других методов открытой сердечно-сосудистой хирургии не представляется актуальным.

Таким образом, к настоящему моменту существуют весьма ограниченные данные относительно эффективности стратегии отсроченного коронарного вмешательства у той части пациентов, у которых при первичном вмешательстве удалось достичь оптимальной перфузии TIMI 3 с последующим возможным отказом от стентирования. Кроме того, крайне ограничены данные о возможном преимуществе этой стратегии среди различных фенотипических и морфологических подгрупп пациентов с ЭКА. Пробелы в подходах к терапии больных с ИМпST и эктазией инфаркт-ответственной артерии послужили стимулом к проведению исследования с целью совершенствования методов терапии данных пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования. Критерии включения и исключения. Методы диагностического обследования пациентов

Исследование было проведено на базе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии (Сеченовский Университет), ГБУЗ МО «Красногорская городская больница», ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», ГБУЗ МО «Люберецкая областная больница».

По своему дизайну диссертационное исследование является ретроспективным, когортным, продольным, многоцентровым. Из 70650 пациентов, которым выполняли КАГ в сосудистых центрах в период с января 2014 по февраль 2022 года, было отобрано 80 пациентов. Период наблюдения длился до 2024 года.

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Исследование одобрено локальным этическим Комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) наличие письменного информированного согласия пациента на проведение КАГ;
- 2) длительность ангинозного статуса с момента его возникновения не более 12 часов.;
- 3) пациенты с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной коронарной артерии.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- 1) Возраст менее 18 лет;

- 2) пациенты с тяжелой острой сердечной недостаточностью (ОСН) /кардиогенным шоком (класс IV по классификации Killip);
- 3) пациенты с непереносимостью дезагрегантной, антикоагулянтной терапии и йодсодержащих препаратов;
- 4) пациенты с инсулинзависимым либо декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа;
- 5) беременность;
- 6) пациенты с реваскуляризацией миокарда в анамнезе по поводу хронической ИБС.

В исследование были включены 80 пациентов, соответствующие ранее указанным критериям отбора. Первичные клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов основной группы представлены в Главе 2 в Таблицах 1-4.

С целью анализа факторов риска и различных клинических данных, характерных для пациентов с эктазией коронарной артерии при ИМпСТ, в том числе с целью разработки математической модели определения вероятности наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии были проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные дополнительной группы из 80 пациентов с ИМпСТ без эктазии ИОА (Таблица 5, 6).

У пациентов основной группы (80 человек) с ИМпСТ и выявленной эктазией инфаркт-ответственной артерии было проведено первичное ЧКВ. В группе НСКА, включавшей 50 пациентов, процедура ЧКВ выполнялась по стандартному протоколу, предполагающему восстановление антеградного коронарного кровотока в эктазированной ИОА с использованием проводниковой реваскуляризации, преддилатации баллоном и/или МВА, а также последующую имплантацию стента с лекарственным покрытием в зону остаточного стенотического поражения.

В группе ОКВ (30 пациентов) процедура ЧКВ осуществлялась в два этапа. Цель первого этапа - «индексной процедуры» - восстановление антеградного коронарного кровотока до уровня TIMI 3 с применением коронарного проводника,

баллонного катетера (1,5-2 мм) с параллельным применением усиленной антиагрегантной (блокаторы GP IIb/IIIa, клопидогрел, тикагрелор) и антикоагулянтной (нефракционированный гепарин) терапии. Второй этап реваскуляризации в группе ОКВ предполагает проведение контрольной КАГ через 5-6 суток. В ходе данного этапа производится оценка степени остаточного стеноза с помощью количественной коронарной ангиографии. В случаях, когда остаточное сужение просвета коронарной артерии превышало 50%, проводилась имплантация стента. Если степень стеноза составляла менее 50%, стентирование эктазированной инфаркт-ответственной артерии не выполнялось. В данном исследовании выбор тактики эндоваскулярного вмешательства определялся при участии врачей со специализацией по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения с опытом работы не менее 5 лет.

В исследование также были включены пациенты с выполненной тромболитической терапией (ТЛТ) на догоспитальном этапе. При наличии признаков реперфузии в ИОА (резольция сегмента ST > 70% при электрокардиографии (ЭКГ), отсутствие ангинозных болей, при электрической и гемодинамической стабильности) проведение КАГ откладывали на период от 6 до 24 часов. При неэффективности ТЛТ проводили экстренную КАГ.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота возникновения феномена «невосстановленного коронарного кровотока» («no-reflow»), оцениваемая по результатам анализа КАГ. При этом учитывались показатели эпикардального кровотока по ангиографической шкале TIMI, а также микрососудистой перфузии и миокардиального контрастирования согласно шкале MBG. Показатели коронарного кровотока и перфузии оценивались непосредственно сразу после ЧКВ, а также при контрольном исследовании в группе ОКВ. С целью анализа успеха реваскуляризации также применялся комбинированный ангиографический показатель реперфузии, состоящий из комбинации кровотока TIMI 3 и микрососудистой перфузии по MBG 2-3. Также проводился анализ резольции сегмента ST $\geq 70\%$ по ЭКГ в течении 1 часа после первичного вмешательства для диагностики феномена «невосстановленного

коронарного кровотока» («no-reflow»). В группе ОКВ проводилась оценка регрессии коронарного тромба по шкале TTG при контрольном исследовании.

Диагностика феномена «невосстановленного коронарного кровотока»:

- Состояние оптимальной перфузии миокарда определяли по наличию эпикардального коронарного кровотока TIMI 3 в сочетании с миокардиальной перфузией MBG 2-3;
- Состояние неоптимальной перфузии миокарда определяли при сочетании эпикардального коронарного кровотока TIMI 3 или менее в сочетании с миокардиальной перфузией MBG 0-1.

Вторичная конечная точка включала анализ частоты различных клинических событий, в том числе комбинированной клинической конечной точки - неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в состав которой входили инсульт, общая смертность, повторный инфаркт миокарда, необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда и госпитализация в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Кроме того, оценка отдельных составляющих комбинированной конечной точки проводилась в различных подгруппах пациентов в госпитальном и ближайшем послеоперационном периоде (30 суток после вмешательства), а также в отдаленном периоде наблюдения. Дополнительно анализировалась частота «больших» кровотечений, определяемых в соответствии с критериями TIMI [173].

Критерии больших кровотечений включали:

- любое внутричерепное кровоизлияние (за исключением микрокровоизлияний <10 мм, выявляемых только при проведении МРТ);
- клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/л или гематокрита свыше 15%;
- фатальное кровотечение, являющееся непосредственной причиной летального исхода в течение 7 дней.

Незначительные кровотечения определялись как клинически выраженные кровотечения (включая выявленные при инструментальной визуализации), приводящие к уменьшению уровня гемоглобина в пределах от 3 до <5 г/л.

Оценка отдаленных клинических событий проводилась на основании данных госпитальных и амбулаторных визитов, а также информации из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) с дополнением сведений, полученных в ходе структурированного телефонного опроса пациентов.

Блок-схема, иллюстрирующая критерии и этапы отбора пациентов в основную группу исследования, представлена на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Блок-схема, характеризующая отбор пациентов основной группы для исследования

Отдельно проводилось изучение подгруппы пациентов отсроченного коронарного вмешательства, которым при контрольном исследовании имплантация стента не выполнялась по причине незначимости остаточного стенозирования. Данной подгруппе пациентов также проводилась оценка различных исходов по таким же первичным и вторичным точкам, как описано

ранее. Клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные и другие характеристики данных пациентов также проанализированы по отношению к пациентам группы немедленного стентирования. Дизайн исследования представлен в блок-схеме на Рисунке 2.

Дизайн исследования: Тактика лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии

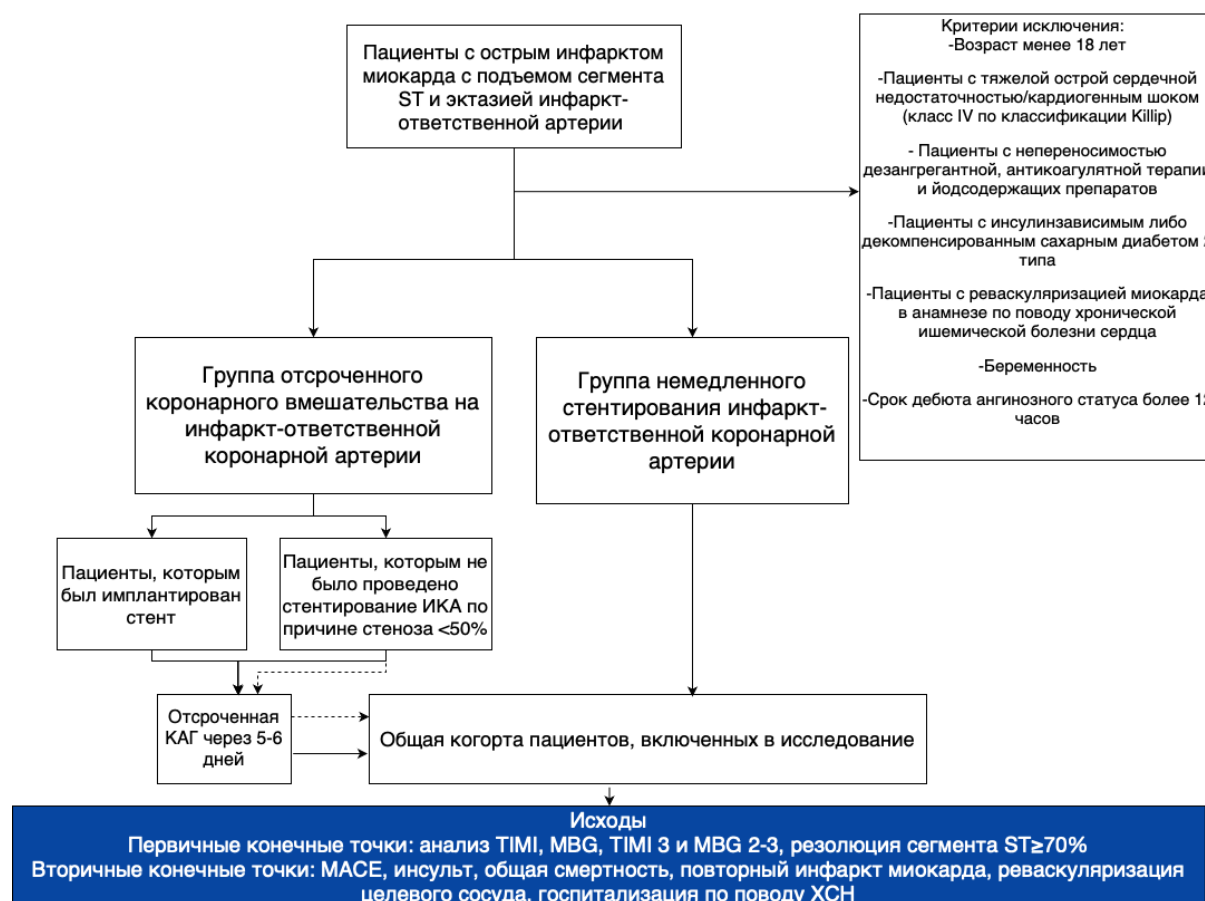


Рисунок 2 - Дизайн исследования

Сбор анамнеза

Сбор анамнеза пациентов проводился на основе первичного осмотра врача скорой медицинской помощи, врача приемного отделения, кардиолога и

реаниматолога отделения реанимации. В процессе анализа учитывались различные анамнестические и антропометрические данные, включая рост, вес и ИМТ. Кроме того, фиксировалась информация о наличии сопутствующих заболеваний и факторов риска сердечно-сосудистых патологий, таких как СД, АГ, семейного анамнеза ИБС, анамнеза курения и наличия гиперлипидемии, в том числе данные о сроках заболевания.

Лабораторные исследования

Забор венозной крови для лабораторных анализов осуществлялся в течение первых 10 минут с момента поступления пациента. В рамках биохимического исследования проводилась оценка ряда показателей, включая общий белок, уровень креатинина, концентрацию мочевины, общего билирубина, активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), уровень глюкозы, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), концентрацию ЛПНП и ЛПВП, а также уровень тропонина I, креатинфосфокиназы (КФК) и ее изофермента креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ). Дополнительно рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (pСКФ).

В ходе исследования коагулограммы анализировались такие показатели, как международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ) и уровень фибриногена.

Кроме того, анализировались следующие показатели общего анализа крови: содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCH), уровень тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), коэффициент крупных тромбоцитов (P-LCR), показатели гемоглобина, гематокрита и тромбокриты, коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов (RDW-CV),

стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов (RDW-SD). Также проводилось определение и анализ группы крови и резус-фактора.

Электрокардиографическое исследование

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась с использованием 12-канального электрокардиографа по стандартной методике. Регистрация ЭКГ осуществлялась при поступлении пациента, непосредственно после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также повторно через 60–90 минут, не менее двух раз. Во время проведения ЧКВ анализ ЭКГ осуществлялся в стандартных и усиленных отведениях с использованием мониторов гемодинамических станций ангиографических комплексов (Philips, Siemens, Toshiba, General Electric). Критерием успешной миокардиальной реперфузии считалась резолюция сегмента ST $\geq 70\%$ от исходного уровня.

Трансторакальная эхокардиография

Всем пациентам выполнялась трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на ультразвуковых системах экспертного класса с применением датчиков 1,5-3,5 МГц. Исследование проводилось в двух- и трёхмерных режимах с использованием цветного доплеровского картирования. Оценивались стандартные размеры структур левого желудочка (ЛЖ) в парастернальной позиции по длинной оси, а также определялись конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объёмы ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) рассчитывалась методом Симпсона в апикальных двух- и четырехкамерных проекциях.

Коронарография

Проведение коронарографии осуществлялось с использованием современных плоскопанельных ангиографических детекторных систем, произведенных компаниями Philips, Siemens, Toshiba или General Electric. В большинстве случаев применялся трансрадиальный доступ. Для визуализации коронарного русла использовались диагностические катетеры 5 или 6 Fr. Частота визуализации при КАГ составила 30 кадров в секунду. При проведении коронарографии применялось низкоосмолярные или изоосмолярные контрастные вещества, введение которых осуществлялась вручную в каждой проекции. При проведении коронарографии осуществлялось определение анатомии коронарного русла, а также производилась верификация ИОА.

С целью оценки состояния эпикардального кровотока в ИОА при коронарографии применялась широко известная ангиографическая шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction [174]. В рамках классификации Thrombolysis In Myocardial Infarction предусмотрено четыре степени градации:

- 1) TIMI 0 - отсутствие антеградного коронарного кровотока в ИОА;
- 2) TIMI 1 - минимальный антеградный коронарный кровоток, при котором РКВ в небольшом количестве определяется дистальнее места окклюзии в ИОА;
- 3) TIMI 2 - частичное восстановление антеградного коронарного кровотока, при котором РКВ полностью заполняет сегмент ИОА дистальнее места окклюзии, но с замедлением по сравнению с контралатеральной или ипсилатеральной неИОА;
- 4) TIMI 3 - полноценный антеградный коронарный кровоток, при котором РКВ свободно поступает дистальнее места окклюзии, обеспечивая полное заполнение дистального сегмента ИОА. При этом скорость кровотока соответствует нормальной ангиографической картине контралатеральной или ипсилатеральной неИОА.

При оценке перфузии микроциркуляторного русла при КАГ применяли шкалу миокардиальной перфузии Myocardial Blush Grade [175], при применении которой осуществляется анализ паренхиматозной фаза контрастирования сердца:

- 1) MBG 0 - отсутствие миокардиального румянца, наблюдается стаз РКВ;
- 2) MBG 1 - незначительный миокардиальный румянец;
- 3) MBG 2 - умеренный миокардиальный румянец, менее интенсивный по сравнению с таковым в контралатеральной или ипсилатеральной неИОА;
- 4) MBG 3 - полноценный миокардиальный румянец, аналогичный по интенсивности с таковым при исследовании контралатеральной или ипсилатеральной неИОА.

При проведении КАГ оценка выраженности коронарного тромбоза осуществлялась с использованием шкалы TIMI thrombus grade score (TTG) [176]:

- 1) TTG 0 - отсутствие визуальных ангиографических признаков тромбообразования;
- 2) TTG 1 - предполагаемое наличие тромба, проявляющееся неровностью контуров ИОА;
- 3) TTG 2 - выявленный тромб не превышает половины диаметра ИОА;
- 4) TTG 3 - продольный размер тромба превышает половину, но не достигает двух диаметров ИОА;
- 5) TTG 4 - продольный размер тромба превышает два диаметра ИОА;
- 6) TTG 5 - тотальный тромбоз, окклюзия ИОА.

В рамках настоящего исследования массивный коронарный тромбоз определяли как тромбоз 3-5 степени по классификации TTG, что соотносится с многочисленными данными мировой литературы [4, 9, 13, 177]. В случае определения тромботической окклюзии при коронарографии и кровотока TIMI 0 оценку выраженности коронарного тромбоза проводили после восстановления кровотока в ИОА с помощью проводниковой реваскуляризации, что подразумевает проведение реклассификации тромбоза ИОА. Необходимость применения такой реклассификации при оптимальном оценке степени коронарного тромбоза была ранее обоснована в различных публикациях [178, 179].

При помощи автоматизированного анализа количественной коронарной ангиографии (QCA) осуществлялась объективная оценка степени выраженности и протяженности стеноза коронарной артерии. Количественная коронарная ангиография осуществлялась с использованием программного обеспечения ангиографических комплексов Philips, Siemens, Toshiba, или General Electric. В качестве объекта для калибровки использовался диагностический коронарный катетер, заполненный РКВ. Значение потери просвета сосуда, полученного при анализе с применением цифровых алгоритмов ангиографических комплексов, округляли в сторону большего до кратного 10 [180]. При потере степени потери просвета артерии более 50% по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии стеноз определялся как ангиографически значимый [181].

Счет количества стенозов основывался на суммировании поражений в хирургических сегментах коронарных артерий: ствол ЛКА, ПМЖВ – проксимальный сегмент (от устья и до первой крупной септальной ветви), средний сегмент (от устья септальной ветви и до устья второй диагональной ветви), дистальный сегмент (от устья второй диагональной ветви до верхушки – верхушечный сегмент). В ОВ выделяли проксимальный сегмент (от устья до ветви тупого края), второй сегмент, соответствующий ветви тупого края (ВТК), третий сегмент, представленный заднебоковой ветвью, а также дистальный сегмент, расположенный ниже ВТК. Если задняя межжелудочковая ветвь отходила от огибающей артерии, она включалась в анализ как последний сегмент. В ПКА анализировали три основных сегмента: проксимальный сегмент (от устья до первой крупной правожелудочковой ветви), средний сегмент (от правожелудочковой ветви до ветви острого края) и дистальный сегмент (от ветви острого края до начала устья задней межжелудочковой ветви). Задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии рассматривалась как последний сегмент ПКА [182].

С целью оценки степени поражения коронарного русла применялась анатомическая шкала риска SYNTAX Score. Расчет проводился с использованием специализированного онлайн-калькулятора, размещенного на официальном веб-ресурсе (<https://syntaxscore.org/>). В зависимости от особенностей коронарного

кровообращения в анализ включались 15 или 16 сегментов коронарных артерий. При финальном подсчете суммарного балла дополнительно учитывались такие факторы, как наличие тромбоза, окклюзии, кальциноза, диффузного поражения, извитости сосудов и другие факторы [183].

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Согласно установленным критериям включения и исключения, в исследование были отобраны 80 пациентов с ИМпСТ и эктазией инфаркт-ответственной артерии. Среди пациентов с ИМпСТ и эктазией инфаркт-ответственной артерии чаще встречались мужчины (81,3%), средний возраст составил 61 год, большинство из них имели в анамнезе артериальную гипертензию с гиперлипидемией (71,3%), половина пациентов (50%) курили. Медианное значение ИМТ составило 28,3 кг/м². Примерно каждый пятый пациент (18,8%) страдал от сахарного диабета. Наиболее часто (62,5%) отмечалась нижняя локализация ОИМ. Клопидогрел применялся в 70% случаев в качестве второго компонента ДААТ, в то время как почти у каждого пациента применялись блокаторы GP IIb/IIIa (92,5%) (Таблица 1).

Таблица 1 - Клинико-anamнестическая характеристика основной группы пациентов (80 пациентов)

Показатель	Общая группа (n=80)
Возраст, M±SD (95% ДИ), лет	60,9±11,7 (58,3-63,5)
Мужской пол, n (%)	65 (81,3)
ИМТ, Me (Q1-Q3), кг/м ²	28,3 (26,5-30,5)
Сахарный диабет, n (%)	15 (18,8)
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	43 (53,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	57 (71,3)
Курение, n (%)	40 (50)
Семейный анамнез ИБС, n (%)	18 (22,5)

Продолжение Таблицы 1

Гиперлипидемия, n (%)	57 (71,3)
Срок ОИМ, Ме (Q1-Q3), ч	4 (3-6,5)
Классификация ОСН по Killip	
I, n (%)	69 (86,3)
II, n (%)	4 (5)
III, n (%)	7 (8,8)
IV, n (%)	0 (0)
Локализация инфаркта миокарда	
Передний, n (%)	24 (30)
Боковой, n (%)	6 (7,5)
Задний, n (%)	0 (0)
Нижний, n (%)	50 (62,5)
Клопидогрел, n (%)	56 (70)
Тикагрелор, n (%)	24 (30)
Применение статинов, n (%)	80 (100)
Розувастатин, n (%)	4 (5)
Доза розувастатина, Ме (Q1-Q3), мг	15 (10-30)
Аторвастатин, n (%)	76 (95)
Доза аторвастатина, Ме (Q1-Q3), мг	40 (40-80)
Блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa, n (%)	74 (92,5)
ТЛТ, n (%)	5 (6,3)
Варфарин, n (%)	0 (0)
Прямые оральные антикоагулянты, n (%)	7 (8,8)
Ингибиторы АПФ, n (%)	59 (73,8)
БРА, n (%)	13 (16,3)
Бета-блокаторы, n (%)	80 (100)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	10 (12,5)
Койко-дней, Ме (Q1-Q3)	9 (7-10)
Примечание: М±SD – среднее ± стандартное отклонение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОСН – острая сердечная недостаточность; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; GP IIb/IIIa – гликопротеин IIb/IIIa; ТЛТ – тромболитическая терапия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II	

Большинство пациентов (86,3%) не имели признаков острой сердечной недостаточности (Killip I). Основному числу проанализированных пациентов были назначены ингибиторы АПФ (73,8%), всем пациентам - бета-блокаторы (100%), каждому седьмому пациенту (16,3%) - блокаторы рецепторов ангиотензина II, каждому восьмому пациенту (12,5%) были назначены блокаторы кальциевых каналов. В среднем госпитализация длилась 9 дней. Нижний инфаркт миокарда (62,5%) является наиболее распространенной локализацией ОИМ, в 30% инфаркт был передней локализации, в 7,5% - боковым. Случаев заднего инфаркта миокарда не было. Медианное значение Syntax Score составило 11. У примерно половины изучаемых пациентов (46,3%) было выявлено однососудистое поражение коронарного русла, двухсосудистое – у 21,3%, трехсосудистое – у 18,75%.

В рамках данного исследования изучаемые пациенты были разделены на две группы: НСКА и ОКВ (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительная клиничко-anamнестическая характеристика пациентов (80 пациентов)

Показатель	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
Возраст, M±SD (95% ДИ), лет	60,9±13 (56-66)	60,9±10,9 (57,8-64)	0,99
Мужской пол, n (%)	25 (83,3)	40 (80)	0,776
ИМТ, Me (Q1-Q3), кг/м ²	27,8 (26,6-29,3)	28,6 (26,1-31,2)	0,144
Сахарный диабет, n (%)	6 (20)	9 (18)	1,000
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	13 (43,3)	30(60)	0,150
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (80)	33 (66)	0,211
Курение, n (%)	17 (56,7)	23 (46)	0,356
Семейный анамнез ИБС, n (%)	5 (16,7)	13 (26)	0,414
Гиперлипидемия, n (%)	22 (73,3)	35 (70)	0,804
Срок ОИМ, Me (Q1-Q3), ч	4 (3-9)	4 (2,5-6)	0,384
Классификация ОШН по Killip			
I, n (%)	25 (83,3)	44 (88)	0,739
II, n (%)	3 (10)	1 (2)	0,146
III, n (%)	2 (6,7)	5 (10)	0,706
IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

Продолжение Таблицы 2

Локализация инфаркта миокарда			
Передний, n (%)	7 (23,3)	17 (34)	0,450
Боковой, n (%)	1 (3,3)	5 (10)	0,402
Задний, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Нижний, n (%)	22 (73,3)	28 (56)	0,121
Клопидогрел, n (%)	23 (76,7)	33 (66)	0,450
Тикагрелор, n (%)	7 (23,3)	17 (34)	0,450
Применение статинов, n (%)	30 (100)	50 (100)	-
Розувастатин, n (%)	3 (10)	1 (2)	0,146
Доза розувастатина, Ме (Q1-Q3), мг	20 (15-30)	20	0,5
Аторвастатин, n (%)	27 (90)	49 (98)	0,146
Доза аторвастатина, Ме (Q1-Q3), мг	40 (40-40)	40 (40-80)	0,06
Блокаторы GP IIb/IIIa, n (%)	30 (100)	44 (88)	0,08
ТЛТ, n (%)	0 (0)	5 (10)	0,08
Варфарин, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ПОАК, n (%)	4 (13,3)	3 (6)	0,416
Ингибиторы АПФ, n (%)	23 (76,7)	36 (72)	0,794
БРА, n (%)	4 (13,3)	9 (18)	0,757
Бета-блокаторы, n (%)	30 (100)	50 (100)	1,000
Блокаторы кальциевых каналов, n(%)	5 (16,7)	5 (10)	0,489
Койко-дней, Ме (Q1-Q3)	10 (9-11)	8 (7-10)	<0,001 *

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)
ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; М±SD – среднее ± стандартное отклонение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОСН – острая сердечная недостаточность; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; GP IIb/IIIa – гликопротеин IIb/IIIa; ТЛТ – тромболитическая терапия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II

Согласно полученным результатам, различные клинические и лабораторные данные пациентов групп НСКА и ОКВ были сбалансированы между собой, в том числе при анализе возраста, пола, ИМТ, наличия и выраженности ОСН,

сопутствующей соматической патологии, локализации ОИМ. Отмечается, однако, что в группе ОКВ госпитализация длилась статистически значимо дольше, чем в группе НСКА. Это увеличение средней длительности госпитализации связано с тем, что пациентам группы ОКВ в среднем через 5-6 дней после первичного вмешательства проводили повторную КАГ. Кроме того, в группе ОКВ были зафиксированы статистически значимо более высокие значения RDW-SD, ЛПВП.

Таблица 3 - Сравнительная лабораторная характеристика пациентов (80 пациентов)

Показатель	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
Глюкоза, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	7,8 (5,9-9)	7,8 (6,1-10,1)	0,637
Эритроциты, Ме (Q1-Q3), $10^{12}/л$	4,7 (4,3-5,5)	5 (4,5-5,3)	0,415
Цветовой показатель, Ме (Q1-Q3)	0,92 (0,85-0,94)	0,9 (0,87-0,93)	0,858
RDW-CV, Ме (Q1-Q3), %	12,9 (12-14,1)	13,1 (12,5-13,4)	0,948
RDW-SD, $M \pm SD$ (95% ДИ), фл	47,1 \pm 4,2 (45,5-48,6)	44,5 \pm 3,2 (43,6-45,5)	0,007*
MCV, Ме (Q1-Q3), фл	88 (85-94)	88,8 (84,8-91)	0,788
MCH, $M \pm SD$ (95% ДИ), пг	30,6 \pm 2,2 (29,8-31,4)	30,5 \pm 2,4 (29,9-31,2)	0,93
Гемоглобин, Ме (Q1-Q3), г/л	141 (134-156)	150 (138-163)	0,243
Лейкоциты, Ме (Q1-Q3), $10^9/л$	11,3 (8,7-15)	10,6 (8-13,6)	0,335
Лимфоциты, Ме (Q1-Q3), %	24,6 (16,2-26,9)	19,6 (12,8-27)	0,225
Лимфоциты, Ме (Q1-Q3), $10^9/л$	2,1 (1,8-3)	2 (1,6-2,7)	0,360
Нейтрофилы, Ме (Q1-Q3), %	80,9 (72,7-81,5)	73,2 (62,4-79,1)	0,242
Нейтрофилы, Ме (Q1-Q3), $10^9/л$	5,7 (4,3-8,9)	7,3 (4,9-11,3)	0,2
Тромбоциты, Ме (Q1-Q3), $10^9/л$	244,5 (212-346)	221,5 (184-271)	0,6
MPV, $M \pm SD$ (95% ДИ), фл	8,2 \pm 1,9 (7,5-9,4)	8,9 \pm 1,3 (8,6-9,4)	0,6
Коэффициент больших тромбоцитов, Ме (Q1-Q3), %	20,9 (15-23)	18,1 (14,5-25)	0,996
Тромбокрит, Ме (Q1-Q3), %	21 (17-30)	19 (15,1-23)	0,08
Гематокрит, Ме (Q1-Q3), %	42,7 (38,3-45,5)	43,9 (38,5-47,5)	0,766
Тропонин I, Ме (Q1-Q3), нг/мл	0,87 (0,1-26,7)	0,34 (0,1-1,1)	0,286

Продолжение Таблицы 3

I группа крови, n (%)	12 (40)	19 (39)	0,859
II группа крови, n (%)	11 (36,7)	23 (46)	0,414
III группа крови, n (%)	4 (13,3)	3 (6)	0,416
IV группа крови, n (%)	3 (10)	5 (10)	1,000
Положительный резус- фактор, n (%)	23 (76,7)	39 (78)	1,000
Отрицательный резус- фактор, n (%)	7 (23,3)	11 (22)	1,000
Общий белок M±SD (95% ДИ), г/л	68,6±6,2 (66,3-70,9)	71±7,5 (68,9-73,1)	0,14
АЛТ, Ме (Q1-Q3), ед/л	26,6 (20-74)	31,4 (17,5-52)	0,426
АСТ, Ме (Q1-Q3), ед/л	36,5 (31-93,4)	35 (27-90,1)	0,769
Креатинин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	87,5 (78-97)	91 (82-99)	0,287
рСКФ, мл/мин	79,5 (70,5-93,5)	85,5 (72-97,4)	0,205
КФК, Ме (Q1-Q3), ед/л	376 (294-552)	363,5 (234-875)	0,769
КФК-МВ, Ме (Q1-Q3), ед/л	59,5 (32-150)	38,6 (22,4-119)	0,132
Общий холестерин, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	5,3 (3,5-6)	5,5 (4,7-6)	0,265
Триглицериды, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,78 (1,2-2,7)	1,7 (1,4-2,2)	0,630
ЛПНП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	3,3 (2,2-4)	3,6 (2,4-4,2)	0,220
ЛПВП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,35 (1,3-1,5)	1,14 (1-1,3)	0,002*
Общий билирубин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	9,2 (6,5-14,8)	10,3 (8,4-13,8)	0,363
МНО, Ме (Q1-Q3)	1,07 (1,04-1,19)	1,06 (1,02-1,13)	0,349
ПТВ, Ме (Q1-Q3), сек	12,35 (11,5-13,2)	11,65 (11-12,7)	0,151
АЧТВ, Ме (Q1-Q3), сек	29,3 (26,1-31,2)	34,5 (26,4-44,9)	0,065

Продолжение Таблицы 3

Фибриноген, г/л	4,2 (3,8-6,1)	3,6 (2,7-5,1)	0,126
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05) ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; Me – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; RDW-CV – коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов; MCV – средний объем эритроцита; МСН – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MPV – средний объем тромбоцита; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; МНО – международное нормализованное отношение; ПТВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время			

Сравнительная ангиографическая характеристика коронарного русла представлена в Таблице 4. Согласно результатам, изучаемые пациенты были сопоставимы при анализе частоты распространенности однососудистого, двухсосудистого, трехсосудистого поражения коронарных артерий. Наиболее часто (46,3%) встречалось диффузная дилатация 2х и более сосудов, что соответствует 1 типу эктазии по Markis. Наравне с 1 типом встречался 3 тип эктазии по Markis (45%), что подразумевает диффузную дилатацию 1 коронарной артерии. 4 тип был представлен в 6,3% случаев, 2 тип - в 2,5% всех случаев. В 80% всех случаев пациенты были с массивным коронарным тромбозом TTG 3-5. Наиболее часто ИОА являлась ПКА - 62,5%. Частота развития ОИМ в бассейне эктазированной ПМЖВ - 28,8%, в ОВ - 7,5%. Анализ полученных данных показал, что исходные ангиографические параметры не имели значимых различий между подгруппами при оценке коронарного кровотока по шкале TIMI, перфузии миокарда по шкале MBG, выраженности коронарного тромбоза.

Таблица 4 - Сравнительная ангиографическая характеристика коронарного русла пациентов (80 пациентов)

Показатель	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
До процедуры ЧКВ / «индексной» процедуры			
TIMI, Me (Q1-Q3)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,354
MBG, Me (Q1-Q3)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,608

Продолжение Таблицы 4

TTG, Me (Q1-Q3)	4 (4-5)	4 (2-5)	0,441
TTG 3-5 до индекс, n (%)	27 (90)	37 (74)	0,147
Окклюзия при первичной КАГ, n (%)	16 (53,3)	27 (50)	1,000
Диаметр ЭКА, Me (Q1-Q3), мм	6,5 (6-7)	6,5 (6-7)	1,000
Syntax Score, Me (Q1-Q3)	10 (8-12)	12 (9-16)	0,111
Однососудистое поражение, n (%)	18 (60)	19 (38)	0,07
Двухсосудистое поражение, n (%)	5 (16,7)	12 (24)	0,575
Трехсосудистое поражение, n (%)	3 (10)	12 (24)	0,148
Классификация эктазии по Markis			
1 тип, n (%)	12 (40)	25 (50)	0,385
2 тип, n (%)	1 (3,3)	1 (2)	1,000
3 тип, n (%)	17 (56,7)	19 (38)	0,104
4 тип, n (%)	0 (0)	5 (10)	0,151
ИОА			
ИОА ствол ЛКА, n (%)	0 (0)	1 (2)	1,000
ИОА ПМЖВ, n (%)	7 (23,3)	16 (32)	0,455
ИОА ОВ, n (%)	1 (3,3)	5 (10)	0,402
ИОА ПКА, n (%)	22 (73,3)	28 (56)	0,121
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТИМІ – шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction; Me – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; MBG – шкала Myocardial Blush Grade; TTG – шкала ТИМІ Thrombus Grade; КАГ – коронарография; ЭКА – эктазия коронарной артерии; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия			

С целью уточнения влияния вмешивающихся факторов в ходе исследования были проанализированы исходные клинические и другие характеристики пациентов группы НСКА (50 человек) и подгруппы пациентов, перенесших ОКВ без имплантации стента (25 человек) (Таблица 5). Сравнение изучаемых данных показало их сопоставимость, включая возраст, пол, индекс массы тела, степень острой сердечной недостаточности, наличие артериальной гипертензии и

сахарного диабета, а также проводимую медикаментозную терапию. В то же время пациенты группы ОКВ без имплантации стента характеризовались более длительным периодом госпитализации, превышающим среднюю продолжительность пребывания в стационаре в группе НСКА на 2 дня. Медианный срок госпитализации составил 8 дней в группе НСКА и 10 дней в группе ОКВ без имплантации стента.

Таблица 5 - Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов (75 пациентов)

Показатель	ОКВ без имплантации (n=25)	НСКА (n=50)	P
Возраст, M±SD (95% ДИ), лет	59,3±13,4 (53,8-64,8)	60,9±10,9 (57,8-64)	0,581
Мужской пол, n (%)	22 (88)	40 (80)	0,524
ИМТ, Me (Q1-Q3), кг/м ²	27,6 (26,6-29,3)	28,6 (26,1-31,2)	0,139
Сахарный диабет, n (%)	3 (12)	9 (18)	0,740
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	12 (48)	30 (60)	0,338
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (76)	33 (66)	0,435
Курение, n (%)	14 (56)	23 (46)	0,414
Семейный анамнез ИБС, n (%)	4 (16)	13 (26)	0,393
Гиперлипидемия, n (%)	19 (76)	35 (70)	0,786
Срок ОИМ, Me (Q1-Q3), ч	4 (3-8)	4 (2,5-6)	0,576
Классификация ОИМ по Killip			
I, n (%)	20 (80)	44 (88)	0,490
II, n (%)	3 (12)	1 (2)	0,105
III, n (%)	2 (8)	5 (10)	1,000
IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Локализация инфаркта миокарда			
Передний, n (%)	6 (24)	17 (34)	0,435
Боковой, n (%)	0 (0)	5 (10)	0,162
Задний, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Нижний, n (%)	19 (76)	28 (56)	0,129
Клопидогрел, n (%)	20 (80)	33 (66)	0,285
Тикагрелор, n (%)	5 (20)	17 (34)	0,285
Применение статинов, n (%)	25 (100)	50 (100)	-

Продолжение Таблицы 5

Розувастатин, n (%)	2 (8)	1 (2)	0,256
Доза розувастатина, Ме (Q1-Q3), мг	20 (10-20)	20	0,46
Аторвастатин, n (%)	23 (92)	49 (98)	0,256
Доза аторвастатина, Ме(Q1-Q3), мг	40 (40-40)	40 (40-80)	0,12
Блокаторы GP IIb/IIIa, n (%)	25 (100)	44 (88)	0,170
ТЛТ, n (%)	0 (0)	5 (10)	0,1
Варфарин, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Прямые оральные антикоагулянты, n (%)	2 (8)	3 (6)	1,000
Ингибиторы АПФ, n (%)	18 (72)	36 (72)	1,000
БРА, n (%)	4 (16)	9 (18)	1,000
Бета-блокаторы, n (%)	25 (100)	50 (100)	1,000
Блокаторы кальциевых каналов, n(%)	4 (16)	5 (10)	0,470
Койко-дней, Ме (Q1-Q3)	10 (9-11)	8 (7-10)	0,002*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; $M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОСН – острая сердечная недостаточность; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; GP IIb/IIIa – гликопротеин IIb/IIIa; ТЛТ – тромболитическая терапия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II

При анализе лабораторных данных определяется статистически значимое увеличение значения RDW-SD ($p=0,013$), ЛПВП ($p=0,003$), а также уменьшение значения АЧТВ ($p=0,012$) в подгруппе ОКВ без имплантации стента (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительная лабораторная характеристика пациентов (75 пациентов)

Показатель	ОКВ без имплантации (n=25)	НСКА (n=50)	P
Глюкоза, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	7,8 (5,9-8,6)	7,8 (6,1-10,1)	0,435
Эритроциты, Ме (Q1-Q3), $10^{12}/л$	4,7 (4,5-5,6)	5 (4,5-5,3)	0,991
Цветовой показатель, Ме (Q1-Q3)	0,92 (0,85-0,94)	0,9 (0,87-0,93)	0,893

Продолжение Таблицы 6

RDW-CV, Me (Q1-Q3), %	12,8 (12-13,9)	13,1 (12,5-13,4)	0,706
RDW-SD, M±SD (95% ДИ), фл	46,7±3,8 (45,1-48,3)	44,5±3,2 (43,6-45,5)	0,013*
MCV, Me (Q1-Q3), фл	89,2 (85,9-94,1)	88,8 (84,8-91)	0,266
MCH, M±SD (95% ДИ), пг	30,5±2 (29,7-31,3)	30,5±2,4 (29,9-31,2)	0,966
Гемоглобин, Me (Q1-Q3), г/л	141 (135-161)	150 (138-163)	0,629
Лейкоциты, Me (Q1-Q3), 10 ⁹ /л	12,5 (10,2-15,8)	10,6 (8-13,6)	0,06
Лимфоциты, Me (Q1-Q3), %	24,3 (15,8-26,1)	19,6 (12,8-27)	0,323
Лимфоциты, Me (Q1-Q3), 10 ⁹ /л	2,1 (1,8-3,2)	2 (1,6-2,7)	0,280
Нейтрофилы, Me (Q1-Q3), %	80,9 (72,7-81,5)	7,3 (4,9-11,3)	0,682
Нейтрофилы, Me (Q1-Q3), 10 ⁹ /л	6,6 (4,3-9,7)	73,2 (62,4-79,1)	0,2
Тромбоциты, Me (Q1-Q3), 10 ⁹ /л	237 (212-288)	221,5 (184-271)	0,101
MPV, M±SD (95% ДИ), фл	8±1,9 (7,8-9,3)	8,9±1,3 (8,6-9,4)	0,064
Коэффициент тромбоцитов, Me (Q1-Q3), %	20,9 (15,5-21,5)	18,1 (14,5-25)	0,978
Тромбокрит, Me (Q1-Q3), %	20,4 (16,8-32,8)	19 (15,1-23)	0,117
Гематокрит, Me (Q1-Q3), %	43,1 (39,4-46,2)	43,9 (38,5-47,5)	0,987
Тропонин I, Me (Q1-Q3), нг/мл	0,87 (0,24-26,7)	0,34 (0,1-1,1)	0,199
I группа крови, n (%)	10 (40)	19 (39)	1,000
II группа крови, n (%)	10 (40)	23 (46)	0,622
III группа крови, n (%)	2 (8)	3 (6)	1,000
IV группа крови, n (%)	3 (12)	5 (10)	1,000
Положительный резус-фактор, n (%)	19 (76)	39 (78)	1,000
Отрицательный резус-фактор, n (%)	6 (24)	11 (22)	1,000
Общий белок, M±SD (95% ДИ), г/л	68,7±5,7 (66,3-71)	71±7,5 (68,9-73,1)	0,175
АЛТ, Me (Q1-Q3), ед/л	26,5 (19,1-74)	31,4 (17,5-52)	0,574
АСТ, Me (Q1-Q3), ед/л	35 (28,2-78,4)	35 (27-90,1)	0,912

Продолжение Таблицы 6

Креатинин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	88 (78-97)	91 (82-99)	0,336
pСКФ, мл/ мин	79 (70,5-93)	85,5 (72-97,4)	0,149
КФК, Ме (Q1-Q3), ед/л	382 (294-552)	363,5 (234-875)	0,641
КФК-МВ, Ме (Q1-Q3), ед/л	63 (32-150)	38,6 (22,4-119)	0,141
Общий холестерин, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	5,4 (3,6-5,9)	5,5 (4,7-6)	0,371
Триглицериды, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,8 (1,2-2,7)	1,7 (1,4-2,2)	0,818
ЛПНП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	3,8 (2,2-4,2)	3,6 (2,4-4,2)	0,8
ЛПВП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,34 (1,25-1,5)	1,14 (1-1,3)	0,003*
Общий билирубин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	8,1 (6,4-11,9)	10,3 (8,4-13,8)	0,064
МНО, Ме (Q1-Q3)	1,06 (1,02-1,15)	1,06 (1,02-1,13)	0,624
ПТВ, Ме (Q1-Q3), сек	12,4 (11,5-13,3)	11,65 (11-12,7)	0,135
АЧТВ, Ме (Q1-Q3), сек	27,3 (25,7-31)	34,5 (26,4-44,9)	0,012*
Фибриноген, г/л	4,14 (3,9-5,1)	3,6 (2,7-5,1)	0,181
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05) ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; RDW-CV – коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов; MCV – средний объем эритроцита; МСН – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MPV – средний объем тромбоцита; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; МНО – международное нормализованное отношение; ПТВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время			

Сравнительная ангиографическая характеристика коронарного русла представлена в Таблице 7. Согласно полученным данным, изучаемые пациенты были сопоставимы между при анализе распространенности однососудистого, двухсосудистого, трехсосудистого поражения коронарных артерий. Среди общей группы в 75 пациентов почти у каждого второго наблюдался 1 тип эктазии по Markis (49,3%), 2 тип - тип у 2,6% пациентов, 3 тип - у 41,3% пациентов, 4 тип - у 6,6% пациентов. ПКА является наиболее часто эктазированной инфаркт-ответственной коронарной артерией (62,6%). При первичной КАГ после

реклассификации коронарного тромбоза массивный тромбоз ТТГ 3-5 определялся в 78,6% случаев. Первоначальные показатели эпикардильного кровотока по шкале ТИМІ, перфузии миокарда по шкале MBG и степени коронарного тромбоза по шкале ТТГ не имели значимых различий между пациентами исследуемых подгрупп (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительная ангиографическая характеристика коронарного русла пациентов (75 пациентов)

Показатель	ОКВ без имплантации (n=25)	НСКА (n=50)	P
<i>До процедуры ЧКВ / «индексной» процедуры</i>			
ТИМІ, Ме (Q1-Q3)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,509
MBG, Ме (Q1-Q3)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,485
ТТГ, Ме (Q1-Q3)	4 (4-5)	4 (2-5)	0,350
ТТГ 3-5 до индекса, n (%)	22 (88)	37 (74)	0,235
Окклюзия при первичной КАГ, n (%)	13 (52)	27 (50)	1,000
Диаметр ЭКА, Ме (Q1-Q3), мм	6,5 (6-7)	6 (5,5-6,5)	0,464
Syntax Score, Ме (Q1-Q3)	11 (9-13)	12 (9-16)	0,287
Однососудистое поражение, n (%)	15 (60)	19 (38)	0,09
Двухсосудистое поражение, n (%)	4 (16)	12 (24)	0,555
Трёхсосудистое поражение, n (%)	2 (8)	12 (24)	0,122
Классификация эктазии по Markis			
1 тип, n (%)	12 (48)	25 (50)	1,000
2 тип, n (%)	1 (4)	1 (2)	1,000
3 тип, n (%)	12 (48)	19 (38)	0,407
4 тип, n (%)	0 (0)	5 (10)	0,162
ИОА			
ИОА ствол ЛКА, n (%)	0 (0)	1 (2)	1,000
ИОА ПМЖВ, n (%)	6 (24)	16 (32)	0,594

Продолжение Таблицы 7

ИОА ОВ, n (%)	0 (0)	5 (10)	0,162
ИОА ПКА, n (%)	19 (76)	28 (56)	0,129
ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТИМІ – шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction; Me – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; MBG – шкала Myocardial Blush Grade; TTG – шкала TIMI Thrombus Grade; КАГ – коронарография; ЭКА – эктазия коронарной артерии; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия			

С целью создания предсказательной математической модели наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии у пациентов с ИмпСТ и определения соответствующих предикторов в анализ включены клинические и лабораторные данные 80 пациентов, у которых при первичной КАГ не было обнаружено эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии, так же как и эктазии какой-либо другой коронарной артерии. Результаты данного анализа представлены в Главе 3. В общей сложности проанализировано 160 пациентов с ИмпСТ. Средний возраст пациентов составил 60 лет, большинство пациентов - мужчины (84%) (Таблица 8). При анализе первичных данных было установлено, что группы были сбалансированы между собой при анализе большинства факторов, таких как мужской пол ($p=0,521$), наличие сахарного диабета ($p=0,344$), артериальной гипертензии ($p=1,000$), срок ОИМ ($p=0,56$). Однако пациенты в группе ЭКА были старше ($p=0,001$). При анализе данных в группе пациентов с ЭКА была обнаружена тенденция к более частому возникновению ОИМ в бассейне ПКА ($p=0,06$), как и к более частому развитию нижнего ОИМ ($p=0,06$).

Таблица 8 - Сравнительная клиничко-anamнестическая характеристика групп пациентов с ЭКА и без ЭКА

Показатель	Группа пациентов с ЭКА (n=80)	Группа пациентов без ЭКА (n=80)	P
Возраст, M±SD (95% ДИ), лет	60,9±11,7 (58,3-63,5)	54,7 ±12,4 (52-57,5)	0,001*
Мужской пол, n (%)	65 (81,3)	69 (86,3)	0,521

Продолжение Таблицы 8

ИМТ, Me (Q1-Q3), кг/м ²	28,3 (26,5-30,5)	28,8 (25-30,5)	0,392
Сахарный диабет, n (%)	15 (18,8)	21 (26,3)	0,344
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	43 (53,8)	39 (48,8)	0,527
Артериальная гипертензия, n (%)	57 (71,3)	58 (72,5)	1,000
Курение, n (%)	40 (50)	45 (57)	0,379
Семейный анамнез ИБС, n (%)	18 (22,5)	24 (30)	0,67
Гиперлипидемия, n (%)	57 (71,3)	57 (71,3)	1,000
Срок ОИМ, Me (Q1-Q3), ч	4 (3-6,5)	3,5 (3-6)	0,56
Локализация инфаркта миокарда			
Передний, n (%)	24 (30)	35 (43,8)	0,07
Боковой, n (%)	6 (7,5)	7 (8,8)	0,76
Задний, n (%)	0 (0)	1 (1,3)	1,000
Нижний, n (%)	50 (62,5)	37 (46,3)	0,06
Инфаркт-ответственная артерия			
ИОА ствол ЛКА, n (%)	1 (1,3)	2 (2,5)	1,000
ИОА ПМЖВ, n (%)	23 (28,7)	33 (41,3)	0,1
ИОА ОВ, n (%)	6 (7,5)	8 (10)	0,781
ИОА ПКА, n (%)	50 (62,5)	37 (46,3)	0,06
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ЭКА – эктазия коронарной артерии; $M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; Me – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия			

При анализе лабораторных данных были обнаружены статистически значимые закономерности. У пациентов, относящихся к группе ЭКА, выявлены статистически значимо более высокие показатели количества эритроцитов ($p=0,007$), среднего объема эритроцита ($p=0,013$), а также концентрации гемоглобина ($p=0,045$). Согласно полученным данным, в данной группе также зафиксированы повышенные значения коэффициента крупных тромбоцитов ($p < 0,001$) и среднего объема тромбоцитов ($p < 0,001$). При анализе липидного

профиля было установлено, что среди пациентов группы ЭКА определялись достоверно высокие значения ЛПНП ($p=0,009$).

Таблица 9 - Сравнительная характеристика лабораторных показателей групп пациентов с ЭКА и без ЭКА

Показатель	Группа пациентов с ЭКА (n=80)	Группа пациентов без ЭКА (n=80)	P
Глюкоза, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	7,8 (6-9,5)	7 (5,7-8,6)	0,204
Эритроциты, Ме (Q1-Q3), $10^{12}/л$	4,9 (4,4-5,4)	4,7 (4,2-5)	0,007*
RDW-CV, Ме (Q1-Q3), %	13 (12,3-13,4)	12,7 (12-14)	0,424
RDW-SD, $M\pm SD$ (95% ДИ), фл	45,5 \pm 3,8 (44,6-46,4)	45,4 \pm 6,4 (44-46,8)	0,9
MCV, Ме (Q1-Q3), фл	88,4 (84,8-93,6)	86 (79-90)	0,013*
Гемоглобин, Ме (Q1-Q3), г/л	146 (135-162)	142 (132-151)	0,045*
Лейкоциты, Ме (Q1-Q3), $10^9/л$	10,9 (8,1-13,9)	10 (7,8-13,2)	0,403
Тромбоциты, Ме (Q1-Q3), $10^9/л$	231,5 (196-273)	244,5 (204,5-302)	0,197
MPV, $M\pm SD$ (95% ДИ), фл	8,7 \pm 1,6 (8,3-9,1)	7,6 \pm 1,8 (7,1-7,9)	<0,001*
Коэффициент больших тромбоцитов, Ме (Q1-Q3), %	19,3 (14,8-24,4)	13,7 (12,1-18)	<0,001*
Тромбокрит, Ме (Q1-Q3), %	19,4 (16-25)	18,3 (17,3-25,1)	0,513
Гематокрит, Ме (Q1-Q3), %	43,3 (38,5-47,3)	42,8 (40-44,3)	0,16
Тропонин I, Ме (Q1-Q3), нг/мл	0,44 (0,1-11,3)	0,56 (0,1-12,4)	0,12
Общий белок $M\pm SD$ (95% ДИ), г/л	70,1 \pm 7,1 (68,5-71,7)	71,3 (67-75)	0,474
АЛТ, Ме (Q1-Q3), ед/л	29,9 (18,8-62)	32,1 (17,4-74)	0,64
АСТ, Ме (Q1-Q3), ед/л	35 (27-93,4)	37 (26-98,4)	0,57
Креатинин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	89,5 (81-97)	92,3 (63-102)	0,569
pСКФ, мл/мин	83,9 (70,5-93,6)	87,2 (69,2-95,3)	0,723
КФК, Ме(Q1-Q3), ед/л	371 (244-754)	395 (185-1276)	0,430

Продолжение Таблицы 9

КФК-МВ, Ме (Q1-Q3), ед/л	46,5 (24,1-121)	47,5 (25-158,2)	0,653
Общий холестерин, Ме(Q1-Q3), ммоль/л	5,5 (4,4-6)	5,5 (4,6-6,7)	0,247
Триглицериды, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,7 (1,4-2,5)	1,7 (1,3-2,8)	0,955
ЛПНП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	3,5 (2,3-4,2)	2,5 (2,1-3,8)	0,009*
ЛПВП, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	1,25 (1,1-1,5)	1,2 (0,8-1,26)	0,138
Общий билирубин, Ме(Q1-Q3), мкмоль/л	10,3 (7,8-14)	11,3 (7,4-17)	0,249
МНО, Ме (Q1-Q3)	1,06 (1,02-1,15)	1,06 (0,99-1,15)	0,628
ПТВ, Ме (Q1-Q3), сек	11,9 (11,2-13)	11,4 (10,9-12,4)	0,084
АЧТВ, Ме (Q1-Q3), сек	30 (26,4-41)	29,6 (26,2-32,3)	0,213
Фибриноген, г/л	4,14 (3,2-5,5)	4,2 (3,3-4,9)	0,149

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

ЭКА – эктазия коронарной артерии; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; RDW-CV – коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов; RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов; MCV – средний объем эритроцита; MPV – средний объем тромбоцита; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; МНО – международное нормализованное отношение; ПТВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

2.3. Методика отсроченного коронарного вмешательства в бассейне эктазированной инфаркт-ответственной артерии

Стратегия отсроченного коронарного вмешательства при эктазии инфаркт-ответственной артерии подразумевает под собой двухэтапную методику реваскуляризации [169]. **Первый этап** - «индексная» процедура, в ходе которой необходимо восстановить стабильный антеградный коронарный кровоток в ИОА до уровня TIMI 3 путем выполнения механической реканализации коронарным проводником, с последующим применением стандартной баллонной

ангиопластики (диаметр не более 1,5-2,0 мм) и/или МВА. Под «стабильным» коронарным кровотоком подразумевается наличие антеградного кровотока эпикардальной ИОА уровня не менее чем TIMI 3 на серии (не менее 3) контрольных ангиографических съемок с интервалом в 10 мин [169, 184]. В случае наличия коронарного кровотока на уровне TIMI 3 при диагностической процедуре ЧКВ не проводилось. С целью регрессии массы коронарного тромба и создания оптимальной гипокоагуляционной среды важен одновременный прием антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. В качестве таких препаратов используют блокаторы GP IIb/IIIa (эптифибатид, тирофибан), прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин) в сочетании с ДААТ.

Второй этап состоит в выполнении контрольного ангиографического исследования не менее чем через 5–6 суток после «индексной» процедуры. При контрольной КАГ проводится оценка состояния ИОА: кровотока по TIMI, перфузии по MBG, степени выраженности коронарного тромбоза по TTG, потери просвета и протяженности стенотического поражения, а также диаметра артерии по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии. В случае успешной резорбции массы коронарного тромба более 70% от исходного и наличии остаточного стенотического поражения более 50% по данным QCA, врач производил имплантацию СЛП [169]. В случае резорбции масс коронарного тромба более 70% от первоначального при наличии стенотического поражения менее 50% по данным QCA, имплантация стента в ИОА не выполняется.

2.4. Фармакологическое сопровождение стратегии отсроченного коронарного вмешательства

Все пациенты на догоспитальном этапе получали нагрузочные дозы ДААТ с учетом оценки риска кровотечения: 300 мг ацетилсалициловой кислоты в сочетании с нагрузочной дозой клопидогрела (600 мг) или тикагрелора (180 мг) [2]. В последующем осуществлялся прием клопидогрела в дозировке по 150 мг /сут и

тикагрелора по 180 мг/сут. При учете выраженности коронарного тромбоза в качестве дополнительной группы антитромбоцитарных препаратов применяли блокаторы GP IIb/IIIa, которые назначались на срок до 24–48 ч. Эти препараты обеспечивают быстрое (в течении 10 минут) снижение повышенной активации тромбоцитов у пациентов с ИМпСТ, предотвращая прогрессирование тромбоза [169, 185, 186]. Все пациенты из группы ОКВ получали блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов на срок до 48 часов.

Внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг контролировали при определении активированного времени свертывания - АСТ (activated clotting time), который составлял 300–350 секунд. Инфузию гепарина натрия прекращали через 24-48 часов, включая период после завершения введения блокаторов GP IIb/IIIa.

Учитывая плеiotропный эффект статинов с целью стабилизации атеросклеротической бляшки, противовоспалительного эффекта, назначались высокие дозы аторвастатина - 40 или 80 мг/сут, или розувастатина - 20 или 40 мг/сут, что также позволяет снизить активность тромбоцитов [187]. Кроме того, все пациенты получали стандартную терапию при ИМпСТ, которая включает в себя применение ингибиторов протонной помпы, β - адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков [2, 184, 186].

2.5. Статистическая обработка результатов

При проведении статистической обработки использовали программный пакет IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Проверку нормальности распределения проводили с применением критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные показатели представляли как среднее арифметическое (M) со стандартным отклонением (\pm SD) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). В случае отклонения данных от нормального распределения использовали медиану (Me) с интерквартильным

размахом (25-75%). Для оценки различий между группами при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента или t-критерий Уэлча (с учетом равенства дисперсий), а при отсутствии нормального распределения - U-критерий Манна-Уитни. Сравнение независимых категориальных переменных выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Для построения прогностических математических моделей применяли бинарную логистическую регрессию с пошаговым исключением факторов. Далее выполнялась корректировка порогового значения (cut-off) прогностической функции с использованием ROC-анализа. Категориальные переменные представлялись в виде абсолютного количества наблюдений с указанием процентного соотношения в подгруппах. Оценку выживаемости осуществляли с помощью метода Каплана–Мейера и лог-рангового критерия Манталя–Кокса, сопровождая анализ построением таблиц дожития. Все статистические тесты выполнялись в двустороннем формате, уровень значимости считался критическим при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнительный анализ клинических и ангиографических результатов в госпитальном периоде

В Таблице 10 представлены ангиографические параметры кровотока эктазированной ИОА по шкале TIMI и микрососудистой перфузии по шкале MBG после проведения ЧКВ в группе НСКА или после проведения индексной процедуры в группе ОКВ. Согласно полученным результатам определяется значимое преимущество группы ОКВ при анализе кровотока по классификации TIMI ($p=0,046$) и перфузии миокарда по классификации MBG ($p<0,001$). При анализе комбинированного критерия успеха реперфузии - сочетания TIMI 3 и MBG 2-3 - определяется значимое преимущество группы ОКВ ($p=0,045$). Необходимо отметить, что схожие изменения обнаружены при анализе другого критерия реперфузии - резольвации сегмента $ST\geq 70\%$ (ОШ: 4; 95% ДИ: 1,2-13,2; $p=0,022$). При анализе конечного результата реваскуляризации, а именно после процедуры ЧКВ для НСКА или после контрольной КАГ для группы ОКВ, обнаружено значимое преимущество группы ОКВ как при анализе шкалы TIMI ($p=0,02$), MBG ($<0,001$), так и при анализе комбинированного критерия успеха реперфузии - сочетания TIMI 3 и MBG 2-3 (ОШ: 6; 95% ДИ: 1,6-22,5; $p=0,005$). Отмечается резорбция 90% тромботических масс в группе ОКВ к контрольному исследованию, по сравнению с состоянием до индексной процедуры. Среди 30 пациентов группы ОКВ только 5 пациентам (16,7%) при контрольном исследовании выполнили имплантацию стента. Медианное значение ширины стента - 4 мм, без статистически значимой разницы между подгруппами ($p=0,480$). Медианное значение длины стента составило 23 мм, без значимой разницы между подгруппами ($p=0,104$).

Таблица 10 - Показатели коронарного кровотока и миокардиальной перфузии после вмешательства у пациентов основной группы, включенных в исследование (80 пациентов)

Показатель	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
<i>После процедуры ЧКВ для НСКА / «индексной» процедуры для ОКВ</i>			
TIMI, Ме (Q1-Q3)	3 (3-3)	3 (2-3)	0,046*
MBG, Ме (Q1-Q3)	2 (2-3)	2 (2-2)	<0,001*
TTG, Ме (Q1-Q3)	1 (0-2)	2 (1-2)	0,023*
TIMI 3, MBG 2-3, n (%)	25 (83,3)	30 (60)	0,045*
Резолюция сегмента ST \geq 70%, n (%)	26 (86,7)	31 (62)	0,022*
<i>После процедуры ЧКВ для НСКА / и контроль для ОКВ</i>			
TIMI, Ме (Q1-Q3)	3 (3-3)	3 (2-3)	0,02*
MBG, Ме (Q1-Q3)	3 (2-3)	2 (2-2)	<0,001*
TTG, Ме (Q1-Q3)	0 (0-1)	2 (1-2)	0,004*
TIMI 3, MBG 2-3, n (%)	27 (90)	30 (60)	0,005*
Период до контрольной КАГ, Ме (Q1-Q3), дней	5 (5-6)	-	-
Стентирование эктазированной ИОА, n (%)	5 (16,7)	50 (100)	<0,001*
Ширина стента, Ме (Q1-Q3), мм	4 (4-4)	4 (3,5-4)	0,480
Длина стента, Ме (Q1-Q3), мм	18 (15-24)	24 (20-29)	0,104
Постдилатация, n (%)	3 (60)	27 (54)	1,000
Стент с лекарственным покрытием, n (%)	3 (60)	26 (52)	1,000
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05) ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; TIMI – шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; MBG – шкала Myocardial Blush Grade; TTG – шкала TIMI Thrombus Grade; ИОА – инфаркт-ответственная артерия			

Применение мануальной вакуумной тромбаспирации осуществлялось примерно у каждого второго пациента в каждой из подгрупп (p=0,816). Применение баллонной ангиопластики было также сопоставимо по частоте между подгруппами ((56,7%) и (74%), p=0,141) (Таблица 11). В 60% случаев в группе ОКВ был имплантирован стент с лекарственным покрытием, в 40% случаев был

имплантирован голометаллический стент. В свою очередь, в группе НСКА в 52% случаев был имплантирован стент с лекарственным покрытием, в 48% случаев был имплантирован голометаллический стент.

Таблица 11 - Сравнительная анализ частоты использования устройств для реваскуляризации в эктазированной ИОА среди пациентов групп НСКА и ОКВ

Показатель	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
Мануальная вакуумная тромбаспирация, n (%)	14 (46,7)	22 (44)	0,816
Баллонная ангиопластика, n (%)	17 (56,7)	37 (74)	0,141
Спонтанная реперфузия, n (%)	6 (20)	7 (14)	0,539

Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий

В течении первичной госпитализации всем 80 пациентам была проведено ЭхоКГ с оценкой фракции выброса левого желудочка, конечно-диастолического и конечно-систолического объема. Согласно результатам, при изучении параметров УЗИ не было обнаружено статистически значимых различий между подгруппами (Таблица 12).

Таблица 12 - Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ после проведенного лечения в различных исследуемых группах

Показатель	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
Фракция выброса, Me (Q1-Q3), %	48 (46-52)	51 (44-58)	0,217
КДО, Me (Q1-Q3), мл	100 (66-116)	107,5 (85-130)	0,093
КСО, Me (Q1-Q3), мл	83,5 (58-118)	67,5 (47,8-89)	0,1

ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; Me – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем

В таблице 13 представлена характеристика клинических результатов исследования в течении госпитального и ближайшего периода наблюдения (30 суток). Среди анализируемых групп 2 пациента группы НСКА умерли в течении

госпитального этапа. В одном случае это был пациент с изначально низким уровнем гемоглобина (56 г/л), у которого после ЧКВ возникло нарушение ритма с развитием асистолии, с последующими безуспешными реанимационными мероприятиями. Другой случай связан с внезапной сердечной смертью у пациента после ЧКВ, с безуспешными реанимационными мероприятиями. В госпитальном и ближайшем периоде наблюдения в группе ОКВ у 1 пациента возникло длительное кровотечение из места доступа, у 2 пациентов из группы НСКА возникло желудочно-кишечное кровотечение. Все три случая были оценены как большие кровотечения, так как было отмечено снижение уровня гемоглобина более, чем на ≥ 5 г/дл и/или уровня гематокрита на $\geq 15\%$.

Таблица 13 - Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и кровотечения в госпитальном и ближайшем периоде наблюдения

Показатель	Общая группа (n=80)	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
МАСЕ, n (%)	2 (2,5)	0 (0)	2 (4)	0,525
Смерть, n (%)	2 (2,5)	0 (0)	2 (4)	0,525
Инсульт, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Повторная реваскуляризация в ИОА, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Большие кровотечения, n (%)	3 (3,8)	1 (3,3)	2 (4)	1,000
Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; МАСЕ – неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

3.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения между группами отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования коронарных артерий

Медианный период наблюдения за общей группой пациентов составил 58,8 месяцев, без значимого различия между группами НСКА (Me (Q1–Q3): 63,1 (39,2–89,7)) и ОКВ ((Me (Q1–Q3): 55,6 (27,5–68,2)), $p=0,08$. Согласно результатам анализа клинических событий, в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и развитии кровотечений между анализируемыми группами лечения статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 14).

Таблица 14 - Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и кровотечения в отдаленном периоде наблюдения

Показатель	Общая группа (n=80)	ОКВ (n=30)	НСКА (n=50)	P
МАСЕ, n (%)	28 (35)	8 (26,7)	20 (40)	0,226
Смерть, n (%)	13 (16,3)	6 (20)	7 (14)	0,539
Инсульт, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1 (2)	1,000
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	2 (2,5)	0 (0)	2 (4)	0,525
Повторная реваскуляризация в ИОА, n (%)	4 (5)	1 (3,3)	3 (6)	1,000
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	9 (11,3)	1 (3,3)	8 (16)	0,143
Большие кровотечения, n (%)	7 (8,8)	3 (10)	4 (8)	1,000
Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; МАСЕ – неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

При проведении анализа выживаемости с учетом фактора времени методом кривых Каплана-Мейера с применением лог-рангового критерия Мантеля – Кокса были обнаружены статистически значимые различия. Данные представлены на Рисунках 3-8.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события

В результате проведенного анализа было обнаружено, что у пациентов группы ОКВ определяется значимое ($p=0,047$) снижение вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Средний срок развития МАСЕ в группе ОКВ $98,2\pm 7,9$ месяца, а в группе НСКА $74,1\pm 7$ месяца. Медианный период МАСЕ в группе НСКА составил $76,6\pm 10,3$ месяца (Рисунок 3).

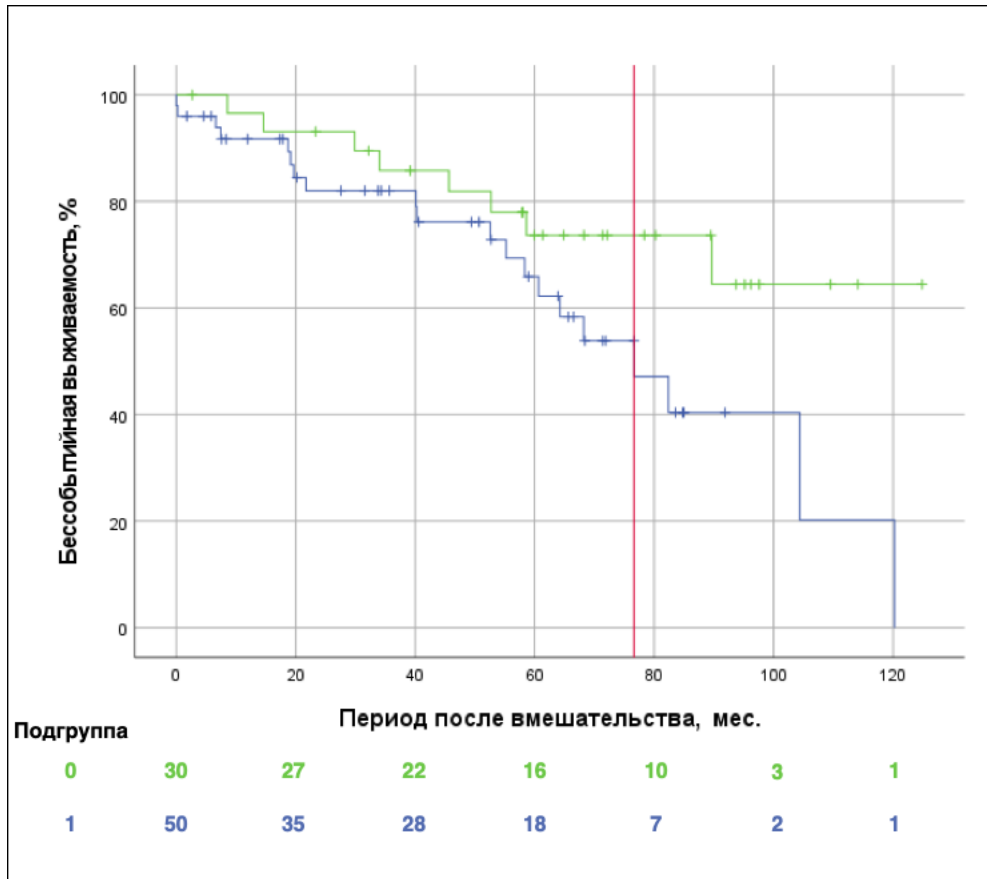


Рисунок 3 - Кривые бессобытийной выживаемости (МАСЕ) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов ОКВ показана зеленым цветом, группа НСКА показана синим, красным выделена медиана выживаемости для группы немедленного стентирования)

Инсульт

При анализе полученных результатов было установлено отсутствие значимых различий при оценке безынсультной выживаемости у пациентов группы НСКА и ОКВ ($p=0,367$). Среди анализируемых групп только у 1 пациент группы НСКА через 40 месяцев после вмешательства перенес нефатальный инсульт (Рисунок 4).

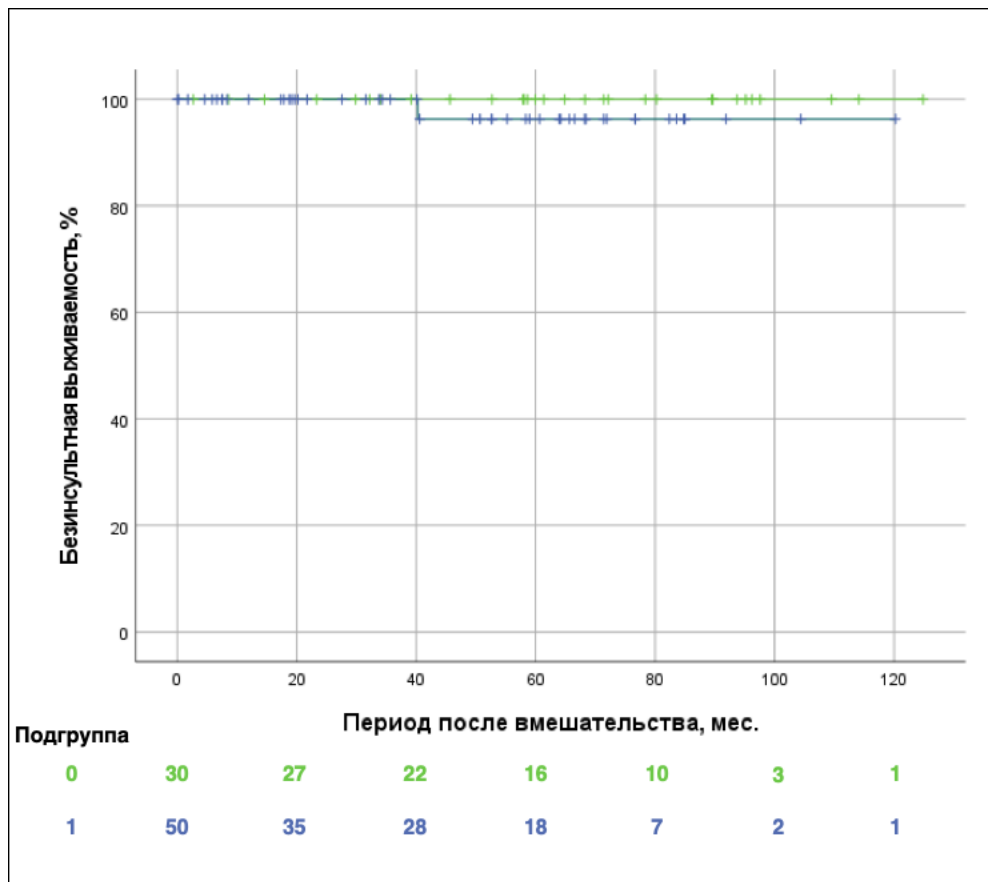


Рисунок 4 - Кривые безынсультной выживаемости по методу Каплана-Мейера (группа пациентов ОКВ показана зеленым цветом, группа НСКА показана синим, красным выделена медиана выживаемости для группы немедленного стентирования)

Общая выживаемость

При анализе общей выживаемости в различных группах лечения не выявлено статистически значимых различий ($p=0,926$). Согласно полученным данным, средний срок общей смертности в группе составил ОКВ $104,1 \pm 7,4$ месяца, а в группе НСКА $100 \pm 6,8$ месяца (Рисунок 5).

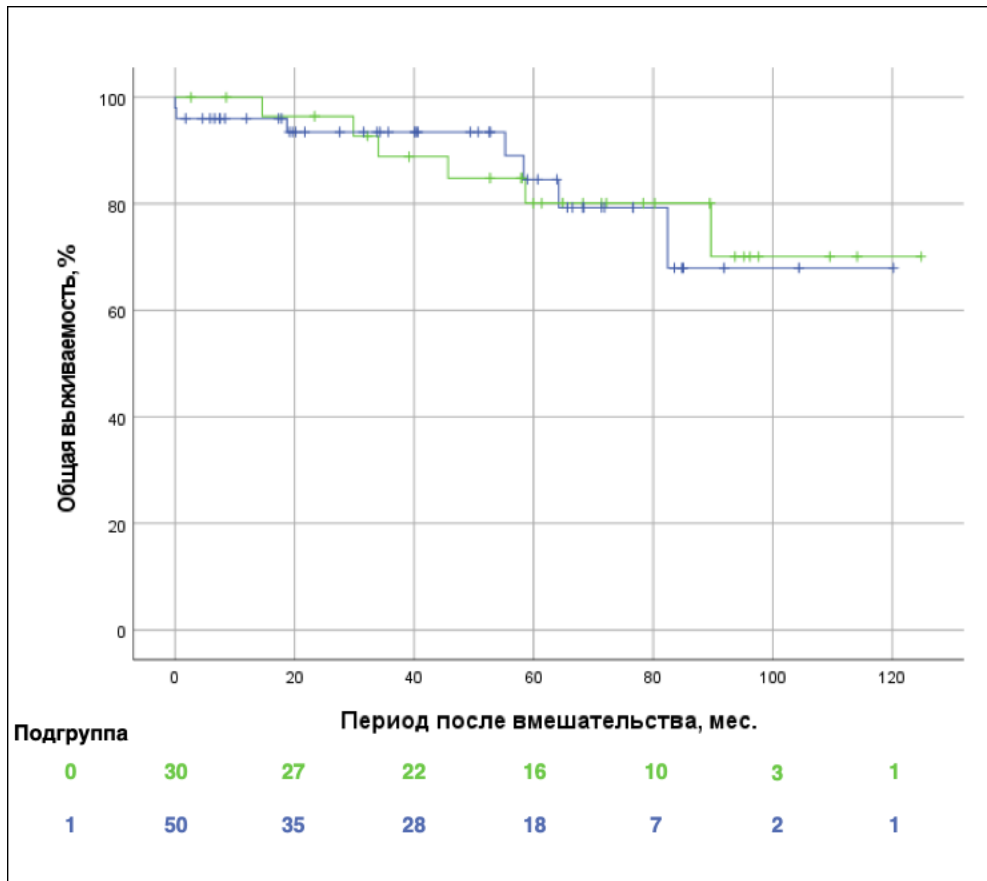


Рисунок 5 - Кривые выживаемости по методу Каплана-Мейера (группа пациентов ОКВ показана зеленым цветом, группа НСКА показана синим, красным выделена медиана выживаемости для группы немедленного стентирования)

Повторный инфаркт миокарда

При оценке вероятности развития повторного инфаркта миокарда в зависимости от группы лечения статистически значимых различий не выявлено

($p=0,179$). Согласно результатам, 2 пациента из группы НСКА перенесли повторный ОИМ через 52 и 60 месяцев после вмешательства (Рисунок 6). В одном случае инфаркт был связан с рестенозом в стенке в бассейне предыдущего вмешательства, в другом случае инфаркт развился у пациента в бассейне другой коронарной артерии. У этих двух пациентов была диффузная дилатация 2 или 3 коронарных артерий (Markis 1).

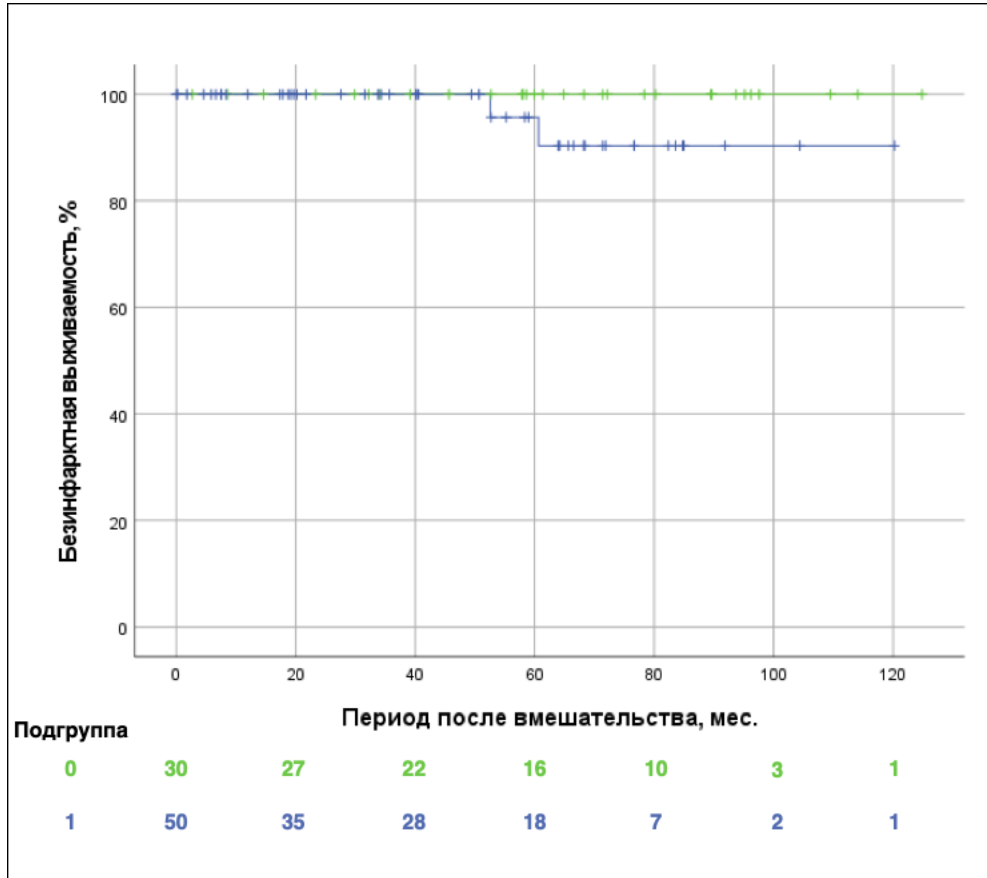


Рисунок 6 - Кривые выживаемости без развития повторного инфаркта миокарда по методу Каплана-Мейера (группа пациентов ОКВ показана зеленым цветом, группа НСКА показана синим, красным выделена медиана выживаемости для группы немедленного стентирования)

Повторная реваскуляризация целевого сосуда

При оценке бессобытийной выживаемости без развития необходимости в реваскуляризации целевого сосуда в отдаленном периоде, в зависимости от группы лечения, достоверных различий не обнаружено ($p=0,319$). Средний срок развития необходимости в реваскуляризации целевого сосуда в группе ОКВ $121,3\pm 3,5$ месяца, а в группе НСКА $106,9\pm 6,3$ месяца (Рисунок 7). Медианный период TVR в группе НСКА составил 104,4 месяца.

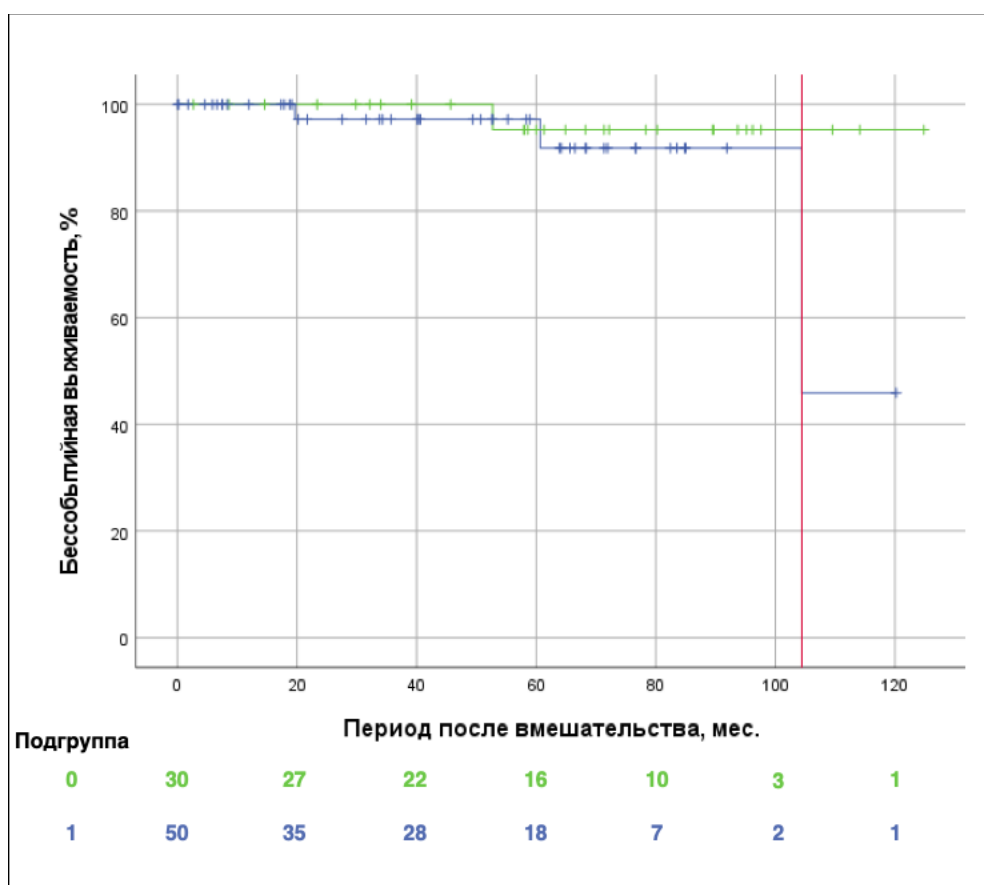


Рисунок 7 - Кривые бессобытийной выживаемости (TVR) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов ОКВ показана зеленым цветом, группа НСКА показана синим, красным выделена медиана выживаемости для группы немедленного стентирования)

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности

Согласно результатам, у пациентов группы ОКВ определяется значимое снижение вероятности госпитализации по поводу ХСН в отдаленном периоде ($p=0,036$). Средний срок госпитализации по поводу ХСН в группе ОКВ $120,7\pm 4$ месяца, а в группе НСКА $99,4\pm 7,5$ месяца (Рисунок 8). Медианный период госпитализации по поводу ХСН в группе НСКА составил 120,2 месяца.

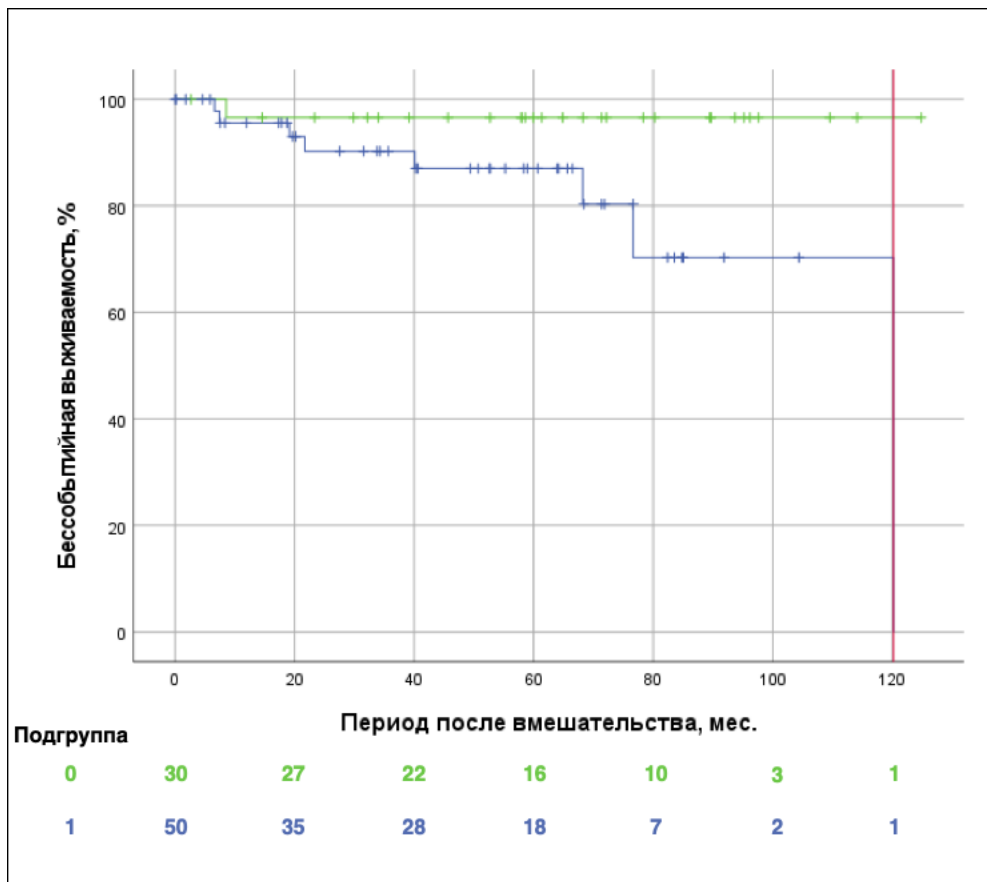


Рисунок 8 - Кривые бессобытийной выживаемости (госпитализация по поводу ХСН) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов ОКВ показана зеленым цветом, группа НСКА показана синим, красным выделена медиана выживаемости для группы немедленного стентирования)

Согласно полученным данным, определяется значимое снижение вероятности MACE ($p=0,047$), в первую очередь за счет снижения вероятности

госпитализации по поводу ХСН ($p=0,036$) и снижения случаев повторного инфаркта миокарда ($p=0,179$) в группе ОКВ.

В Таблице 15 приведены результаты анализа данных ЭхоКГ в отдаленном периоде. В группе ОКВ определяется тенденция к увеличению фракции выброса ($p=0,07$), чего не обнаружено при анализе КДО ($p=0,804$) и КСО ($p=0,176$).

Таблица 15 - Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ в отдаленном периоде

Показатель	ОКВ (n=22)	НСКА (n=39)	P
Фракция выброса, Ме (Q1-Q3), %	55 (53-56)	52 (44-56)	0,074
КДО, Ме (Q1-Q3), мл	110 (86-143)	110 (86-144)	0,804
КСО, Ме (Q1-Q3), мл	57 (52-86)	77 (51-96)	0,176
Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем			

Анализ медикаментозной терапии

Влияние применения ингибиторов АПФ на клинические исходы

Применение ингибиторов АПФ не было ассоциировано со снижением вероятности развития МАСЕ ($p=0,860$). Средний срок развития МАСЕ в группе ингибиторов АПФ $84,2 \pm 6,5$ месяца, а в контрольной группе $84,9 \pm 12,1$ месяца (Рисунок 9). Медианный период развития МАСЕ составил $104,3 \pm 16,2$ месяца.

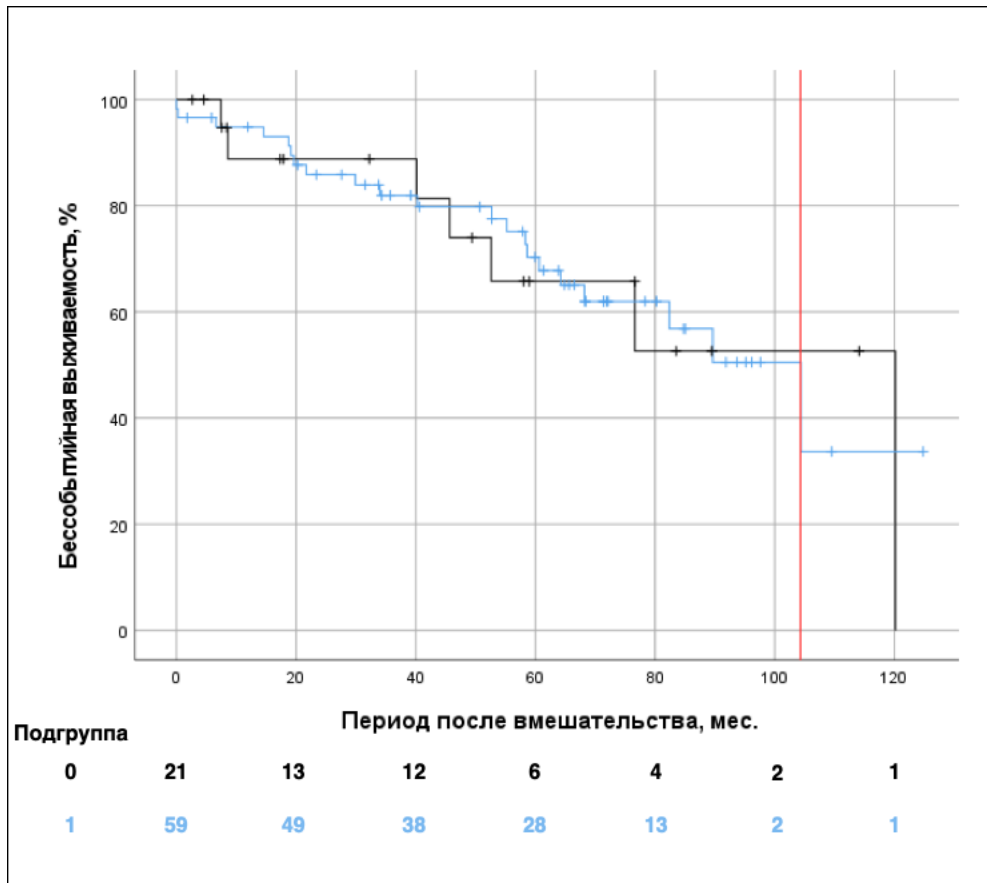


Рисунок 9 - Кривые бессобытийной выживаемости (МАСЕ) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов, которая принимала ингибиторы АПФ показана синим цветом, группа пациентов, которая не принимала ингибиторы АПФ, показана черным цветом, красным выделена медиана выживаемости для общей группы)

При оценке влияния применения ингибиторов АПФ на вероятность развития инсульта, общей смертности, повторного инфаркта миокарда или необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$ и $p > 0,1$).

Было обнаружено, что применение ингибиторов АПФ приводит к снижению вероятности госпитализации по поводу ХСН в отсроченном периоде ($p = 0,044$). Средний срок госпитализации по поводу ХСН в группе ингибиторов АПФ $116,1 \pm 4,2$ месяца, а в группе без ингибиторов АПФ $94,6 \pm 12,1$ месяца (Рисунок 10). Медианный период госпитализации по поводу ХСН в группе без ингибиторов АПФ составил 120,2 месяца.

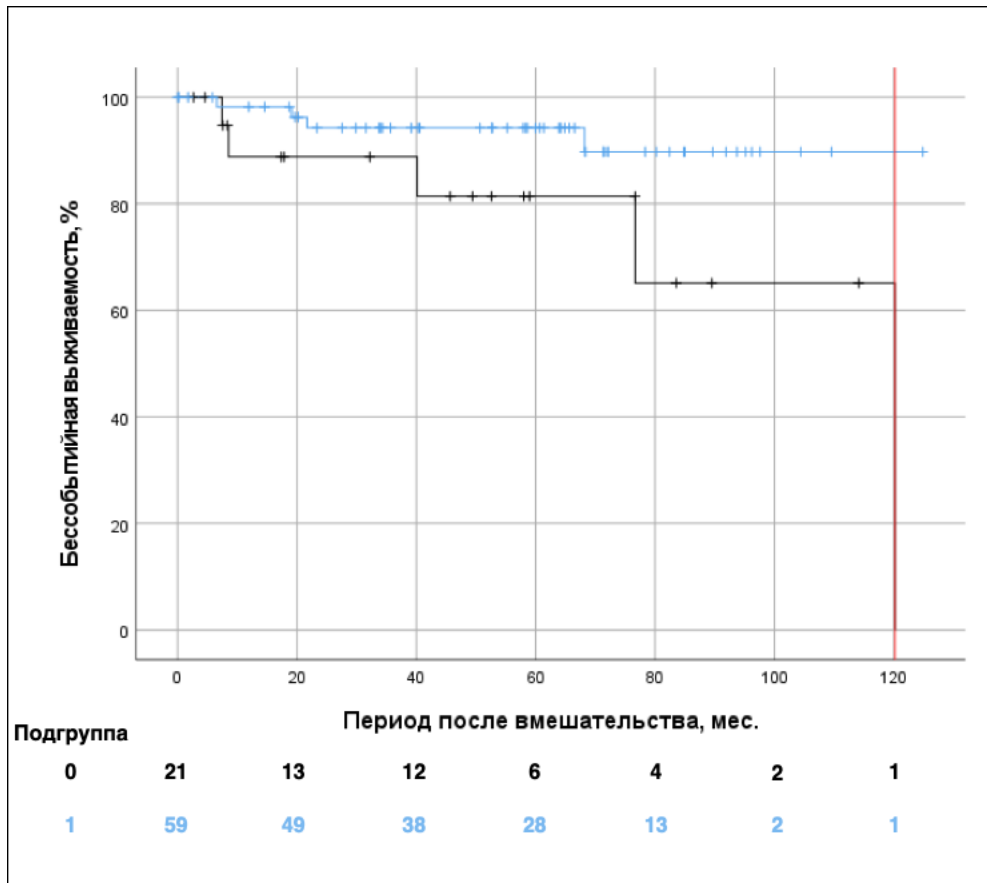


Рисунок 10 - Кривые бессобытийной выживаемости (госпитализация по поводу ХСН) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов, которая принимала ингибиторы АПФ показана синим цветом, группа пациентов, которая не принимала ингибиторы АПФ, показана черным цветом, красным выделена медиана выживаемости для группы пациентов, которые не принимали ингибиторы АПФ)

Влияние применения блокаторов рецепторов ангиотензина II на клинические исходы

Не было зафиксировано улучшения выживаемости без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от применения БРА ($p=0,790$). Средний срок развития комбинированной конечной точки (МАСЕ) в группе БРА $86 \pm 13,3$ месяца, а в группе без БРА $83,3 \pm 5,9$ месяца (Рисунок 11). Медианный период развития МАСЕ в группе без БРА составил 89,6 месяцев.

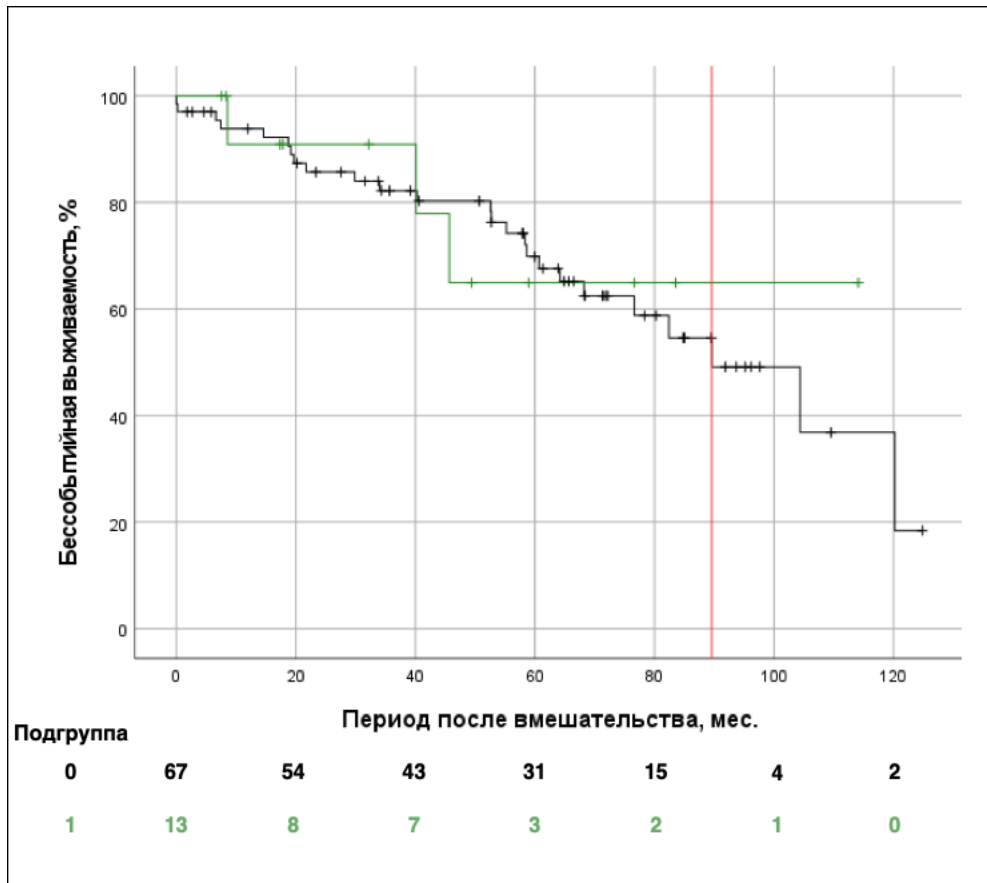


Рисунок 11 - Кривые бессобытийной выживаемости (MACE) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов, которая принимала БРА показана зеленым цветом, группа пациентов, которая не принимала БРА, показана черным цветом, красным выделена медиана выживаемости для группы, которая не принимала БРА)

При оценке влияния применения БРА на вероятность развития других клинических событий, в том числе инсульта, общей смертности, повторного инфаркта миокарда, необходимости проведения реваскуляризации целевого сосуда или госпитализации по поводу ХСН статистически значимых отличий не обнаружено ($p > 0,05$ и $p > 0,1$).

Влияние применения блокаторов кальциевых каналов на клинические исходы

Определяется тенденция к снижению вероятности развития МАСЕ в группе приема блокаторов кальциевых каналов ($p=0,11$). Средний срок развития комбинированной конечной точки в группе применения блокаторов кальциевых каналов $96,5 \pm 11,7$ месяца, в группе без применения блокаторов кальциевых каналов средний срок составил $79,3 \pm 6$ месяца (Рисунок 12).

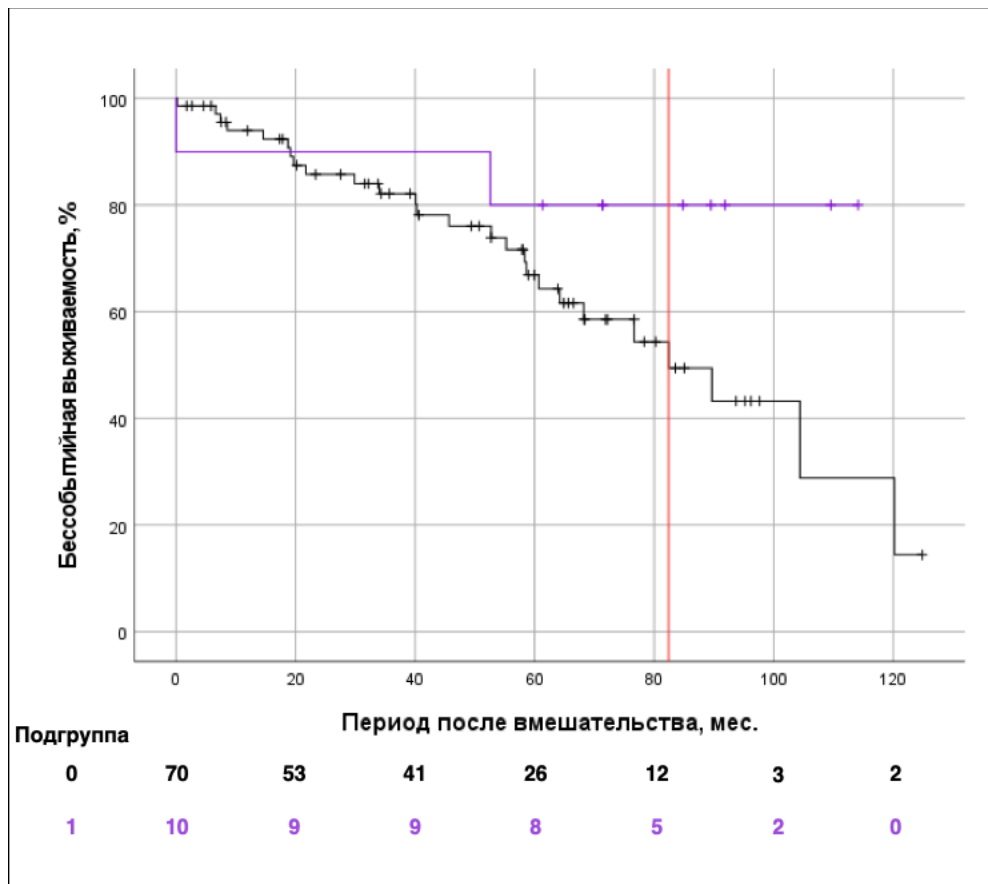


Рисунок 12 - Кривые бессобытийной выживаемости (МАСЕ) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов, которая принимала блокаторы кальциевых каналов показана фиолетовым, группа пациентов, которая не принимала блокаторы кальциевых каналов показана черным цветом, красным выделена медиана выживаемости для группы, которая не принимала блокаторы кальциевых каналов)

Указанная тенденция обусловлена преимущественно снижением вероятности госпитализации по поводу ХСН в отсроченном периоде в группе приема блокаторов кальциевых каналов ($p=0,09$). При анализе обнаружено, что среди 10 пациентов, которые принимали блокаторы кальциевых каналов, не было ни одной госпитализации по поводу ХСН (Рисунок 13).

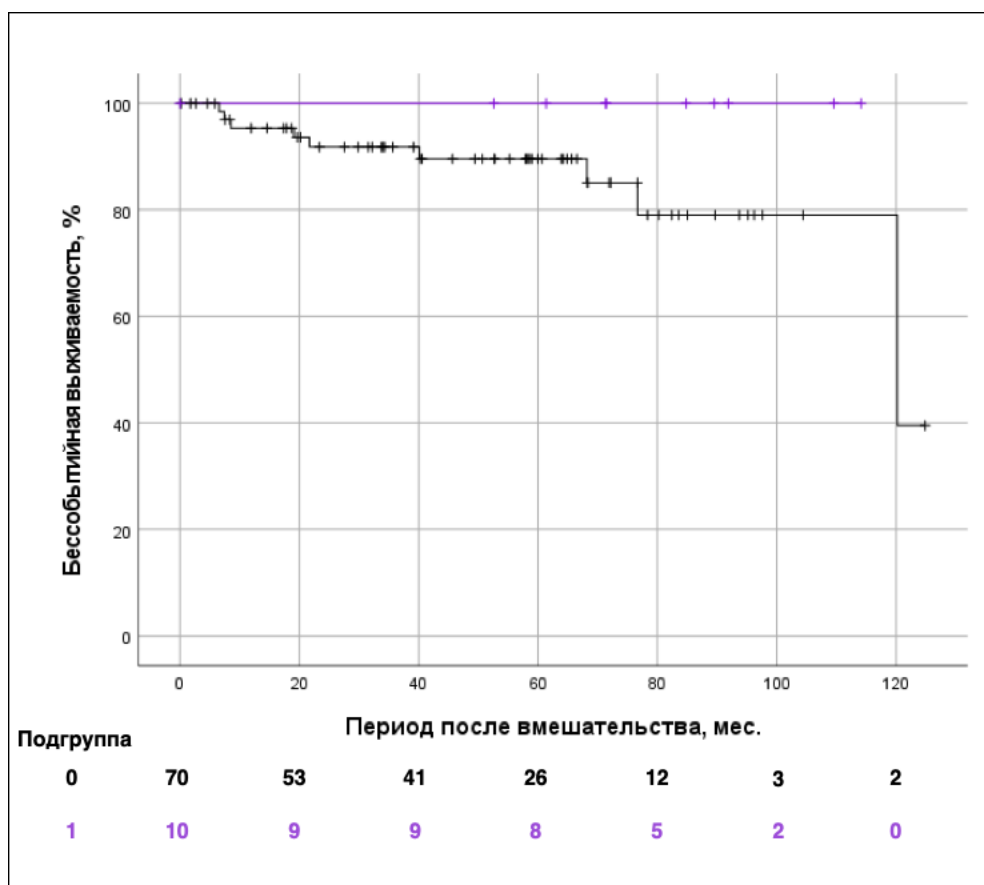


Рисунок 13 - Кривые бессобытийной выживаемости (госпитализация по поводу ХСН) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов, которая принимала блокаторы кальциевых каналов показана фиолетовым, группа пациентов, которая не принимала блокаторы кальциевых каналов показана черным цветом)

Влияние применения антикоагулянтной терапии на клинические исходы

Согласно результатам, применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) не приводит к улучшению бессобытийной выживаемости без развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) ($p=0,261$). Средний срок развития МАСЕ в группе пациентов, которые принимали ПОАК, составил $50,2\pm 8$ месяца, в группе без применения ПОАК средний срок составил $85,6\pm 6$ месяца (Рисунок 14). Медианный период развития комбинированной конечной точки составил 104,4 месяца.

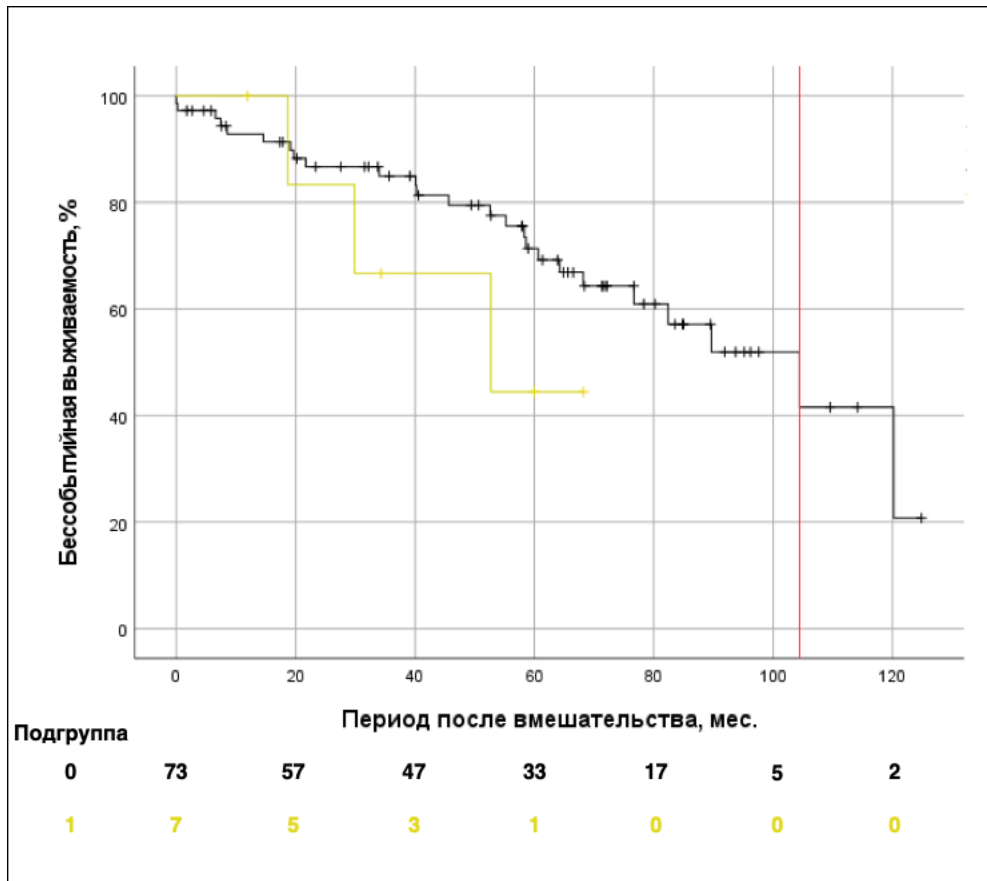


Рисунок 14 - Кривые бессобытийной выживаемости (госпитализация по поводу ХСН) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов, которая принимала ПОАК показана желтым, группа пациентов, которая не принимала ПОАК показана черным цветом, красным выделена медиана выживаемости для общей группы)

В дальнейшем не было обнаружено статистически значимой закономерности при анализе влияния ПОАК на развитие других клинических точек. В том числе при анализе вероятности госпитализации по поводу ХСН значимых различий обнаружено не было ($p=0,439$). Согласно результатам в группе приема ПОАК отмечается низкая частота (0%) госпитализации по поводу ХСН (Рисунок 15).

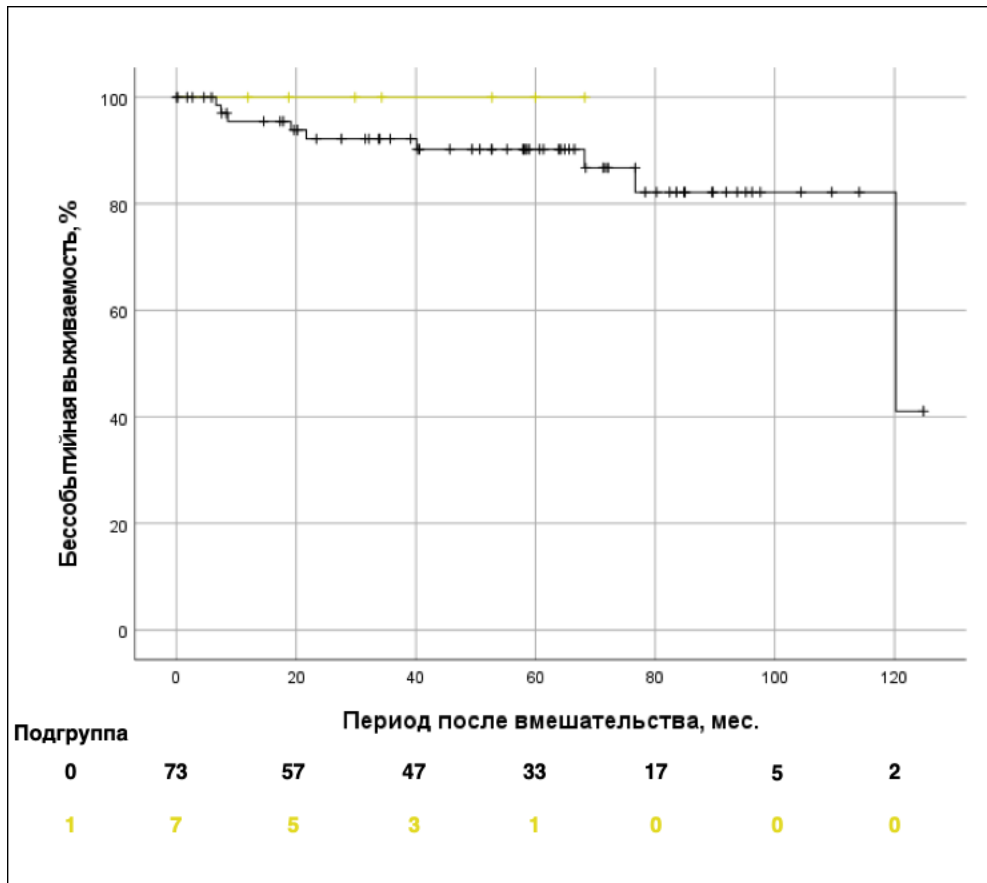


Рисунок 15 - Кривые бессобытийной выживаемости (госпитализация по поводу ХСН) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов, которая принимала ПОАК показана желтым, группа пациентов, которая не принимала ПОАК показана черным цветом)

Таким образом, суммируя анализ назначенной медикаментозной терапии, можно заключить, что применение ингибиторов АПФ связано с статистически значимым снижением госпитализации по поводу ХСН ($p=0,044$). При применении блокаторов кальциевых каналов была также продемонстрирована тенденция к снижению вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) ($p=0,11$), преимущественно за счет снижения вероятности госпитализации по поводу ХСН ($p=0,09$). Среди пациентов, которым были назначены ПОАК и блокаторы кальциевых каналов, не было ни одного случая госпитализации по поводу ХСН, при этом не отмечено статистически значимого влияния от применения этих препаратов на снижение вероятности развития клинических событий.

3.3. Сравнительный анализ госпитальных и ближайших отдаленных клинико-ангиографических результатов лечения между группами отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и немедленного стентирования коронарных артерий

Госпитальные и ближайшие отдаленные клинические результаты были изучены в течение пребывания пациента в стационаре, а также спустя первые 30 суток после вмешательства.

При анализе ангиографических результатов применения стратегии НСКА и ОКВ без имплантации стента были получены статистически значимые различия (Таблица 16). Применение метода ОКВ без имплантации стента позволило улучшить эпикардальный кровоток по шкале TIMI при сравнении данных между группами НСКА и ОКВ без имплантации стента после «индексной процедуры» ($p=0,05$), так же как и при анализе данных контрольной КАГ для группы ОКВ ($p=0,032$) без имплантации стента. Отмечается выраженный эффект в улучшении перфузии миокарда по шкале MBG как после индексной процедуры для ОКВ без имплантации стента по сравнению с состоянием после стентирования в группе НСКА ($p<0,001$), так и при контрольном исследовании для ОКВ ($p<0,001$) без имплантации стента.

Методика ОКВ демонстрирует эффективность в резорбции масс коронарного тромба по шкале TTG на каждом этапе исследования ($p=0,049$ и $p=0,024$). Согласно результатам анализа частоты резолюции сегмента $ST\geq 70\%$, в группе ОКВ без имплантации стента реперфузия проводилась более эффективно (ОШ: 3,2; 95% ДИ: 1,1-10,8; $p=0,05$). При анализе частоты достижения сочетанного кровотока TIMI 3 и перфузии MBG 2-3 было установлено, что реваскуляризация ИОА пациентов группы ОКВ без имплантации стента осуществлялась более оптимально (ОШ: 7,6; 95% ДИ: 1,6-36,2; $p=0,006$).

Таблица 16 - Показатели коронарного кровотока и миокардиальной перфузии после вмешательства у пациентов группы НСКА и подгруппы ОКВ без имплантации стента

Показатель	ОКВ без имплантации (n=25)	НСКА (n=50)	P
<i>После процедуры ЧКВ для НСКА / «индексной» процедуры для ОКВ</i>			
TIMI, Ме (Q1-Q3)	3 (3-3)	3 (2-3)	0,05*
MBG, Ме (Q1-Q3)	2 (2-3)	2 (2-2)	<0,001*
TTG, Ме (Q1-Q3)	1 (0-2)	2 (1-2)	0,049*
TIMI 3, MBG 2-3, n (%)	21 (84)	30 (60)	0,04*
Резолюция сегмента ST \geq 70%, n (%)	21 (84)	31 (62)	0,05*
<i>После процедуры ЧКВ для НСКА / и контроль для ОКВ</i>			
TIMI, Ме (Q1-Q3)	3 (3-3)	3 (2-3)	0,032*
MBG, Ме (Q1-Q3)	3 (2-3)	2 (2-2)	<0,001*
TTG, Ме (Q1-Q3)	0 (0-1)	2 (1-2)	0,024*
TIMI 3, MBG 2-3, n (%)	23 (92)	30 (60)	0,006*
Период до контрольной КАГ, Ме (Q1-Q3), дней	5 (5-6)	-	-
Стентирование эктазированной ИОА, n (%)	0 (0)	50 (100)	<0,001*
Ширина стента, Ме (Q1-Q3), мм	-	4 (3,5-4)	-
Длина стента, Ме (Q1-Q3), мм	-	24 (20-29)	-
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05) ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; TIMI – шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction; Ме – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; MBG – шкала Myocardial Blush Grade; TTG – шкала TIMI Thrombus Grade; ИОА – инфаркт-ответственная артерия			

Применение метода мануальной вакуумной тромбаспирации и баллонной ангиопластики было сопоставимо между группой НСКА и подгруппой ОКВ без имплантации стента (Таблица 17).

Таблица 17 - Сравнительная анализ частоты использования устройств для реваскуляризации в эктазированной ИОА среди пациентов групп НСКА и подгруппой ОКВ без имплантации стента

Показатель	ОКВ без имплантации (n=25)	НСКА (n=50)	P
Мануальная вакуумная тромбаспирация, n (%)	9 (36)	22 (44)	0,507
Баллонная ангиопластика, n(%)	14 (56)	37 (74)	0,126
Спонтанная реперфузия, n(%)	5 (20)	7 (14)	0,519
Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий			

Всем 75 пациентам была проведено ЭхоКГ с оценкой фракции выброса, конечно-диастолического и конечно-систолического объема. При анализе данных не было обнаружено статистически значимой разницы между подгруппами (Таблица 18). Таким образом, пациенты были изначально сопоставимы в функции сердечной мышцы.

Таблица 18 - Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ после проведенного лечения в различных исследуемых группах

Показатель	ОКВ без имплантации (n=25)	НСКА (n=50)	P
Фракция выброса, Me (Q1-Q3), %	48 (46-51)	51 (44-58)	0,273
КДО, Me (Q1-Q3), мл	106 (80-116)	107,5 (85-130)	0,275
КСО, Me (Q1-Q3), мл	70 (56,5-102)	67,5 (47,8-89)	0,298
Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; Me – медиана; (Q1; Q3) – межквартильный интервал; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем			

В Таблице 19 представлены клинические данные результатов исследования в госпитальном и ближайшем периоде наблюдения (30 суток). Среди анализируемых групп было зафиксировано 2 смертельных исхода группе НСКА на

госпитальном этапе. В одном случае это был пациент с изначально низким уровнем гемоглобина (56 г/л), у которого в отделении реанимации после ЧКВ возникло нарушение ритма с асистолией с безуспешными реанимационными мероприятиями. Другой случай связан с внезапной сердечной смертью у пациента после ЧКВ с безуспешными реанимационными мероприятиями. Кроме того, в ближайшем периоде наблюдения возникло 1 большое кровотечение у пациента в группе ОКВ без имплантации стента и у 2х пациентов в группе НСКА.

Таблица 19 - Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и кровотечения в госпитальном периоде и ближайшем периоде наблюдения

Показатель	Общая группа (n=75)	ОКВ без имплантации и (n=25)	НСКА (n=50)	P
МАСЕ, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	2 (4)	0,550
Смерть, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	2 (4)	0,550
Инсульт, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Повторная реваскуляризация в ИОА, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Большие кровотечения, n (%)	3 (4)	1 (4)	2 (4)	1,000
Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; МАСЕ – неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

3.4. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения между группами отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и немедленного стентирования коронарных артерий

Согласно результатам анализа, медианный период наблюдения за пациентами составил 58,3 (Q1-Q3: 28,9-72) месяца, в группе НСКА - 55,6 месяца ((Q1-Q3: 27,6-68,2), в группе ОКВ без имплантации стента - 59,9 месяца ((Q1-Q3: 34-89,5), $p=0,196$). При анализе клинических событий не было зафиксировано значимых различий в частоте МАСЕ и развития кровотечений (Таблица 20).

Таблица 20 - Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и кровотечения в отдаленном периоде наблюдения между группами НСКА и подгруппы ОКВ без имплантации стента

Показатель	Общая группа (n=75)	ОКВ без имплантации и (n=25)	НСКА (n=50)	P
МАСЕ, n (%)	27 (36)	7 (28)	20 (40)	0,444
Смерть, n (%)	13 (17,3)	6 (24)	7 (14)	0,338
Инсульт, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1 (2)	1,000
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	2 (4)	0,550
Повторная реваскуляризация в ИОА, n (%)	3 (4)	0 (0)	3 (6)	0,546
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	9 (12)	1 (4)	8 (16)	0,257
Большие кровотечения, n (%)	7 (9,3)	3 (12)	4 (8)	0,680
Примечание: ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство; НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий; МАСЕ – неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

При проведении выживаемости обнаружена тенденция к клиническому преимуществу группы ОКВ без имплантации стента при анализе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p=0,11$) преимущественно за счет снижения

необходимости проведения повторной реваскуляризации ($p=0,11$), госпитализации по поводу ХСН ($p=0,1$). Данные представлены на Рисунках 16-21.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Обнаружено, что среди пациентов группы ОКВ определяется тенденция ($p=0,11$) к снижению вероятности МАСЕ. Средний срок развития МАСЕ в группе ОКВ без имплантации $88,8\pm 8$ месяца, в группе НСКА $74,1\pm 7$ месяца. Медианный период развития МАСЕ в группе НСКА составил $76,6\pm 10,3$ месяца (Рисунок 16).

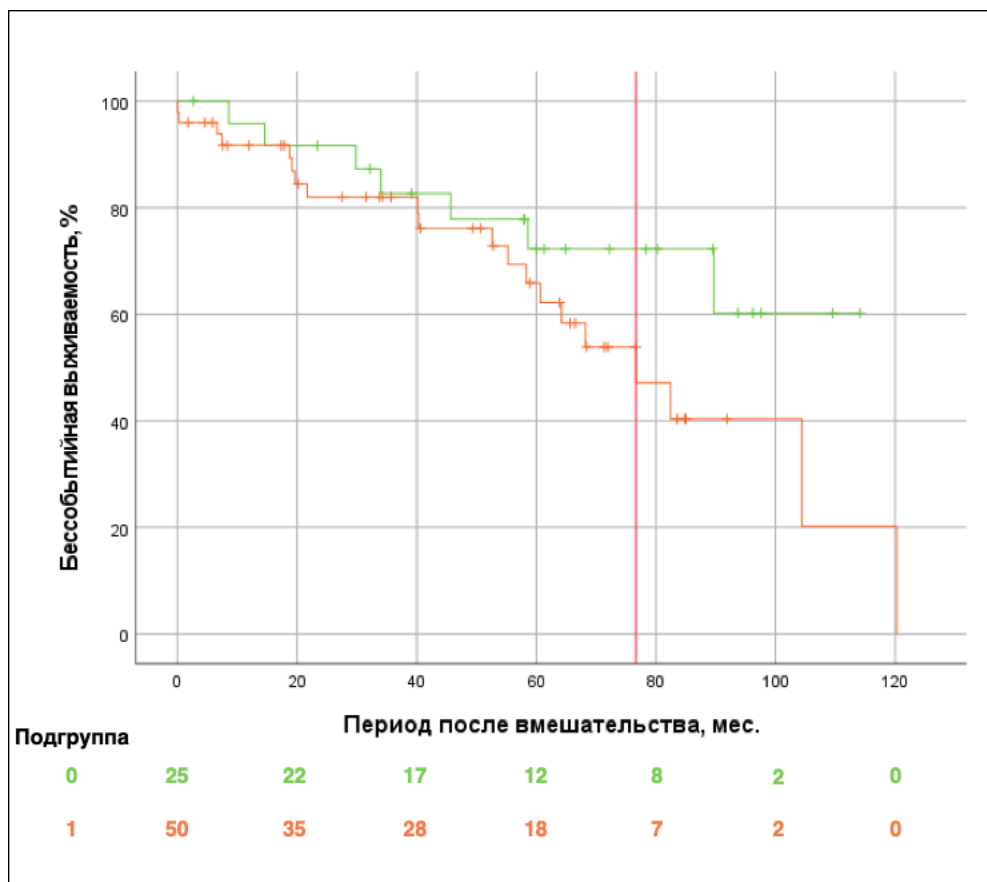


Рисунок 16 - Кривые бессобытийной выживаемости (МАСЕ) по методу Каплана-Мейера (группа пациентов ОКВ без имплантации стента показана зеленым цветом, группа пациентов немедленного стентирования коронарных артерий показана оранжевым, красным выделена медиана выживаемости в группе немедленного стентирования)

Инсульт

При оценке безинсультной выживаемости в зависимости от группы лечения статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,427$). Среди анализируемых групп только у 1 пациент группы НСКА через 40 месяцев после вмешательства перенес нефатальный инсульт (Рисунок 17).

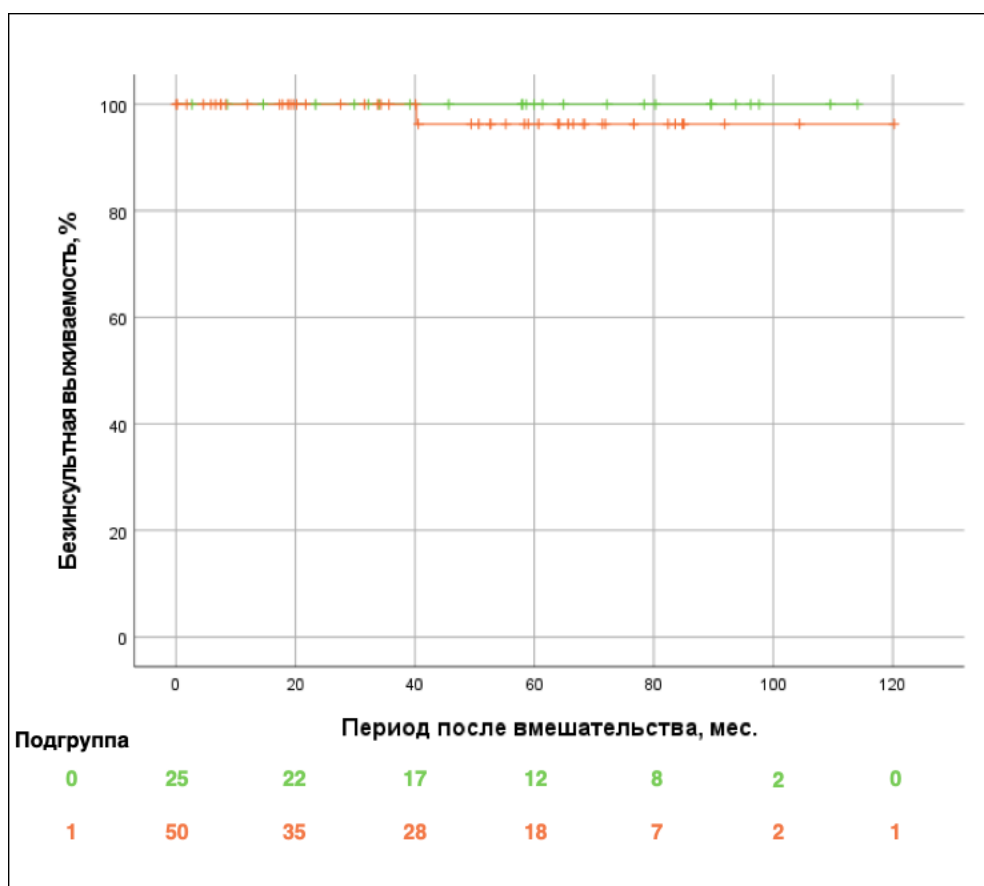


Рисунок 17 - Кривые безинсультной выживаемости методом Каплана-Мейера (группа пациентов отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента показана зеленым цветом, группа пациентов немедленного стентирования коронарных артерий показана оранжевым)

Общая выживаемость

Анализ общей выживаемости в различных группах лечения не выявил статистически значимых различий ($p=0,747$). Средний срок общей смертности в группе ОКВ без имплантации $92,3\pm 7,5$ месяца, а в группе НСКА $99,9\pm 6,8$ месяца (Рисунок 18).

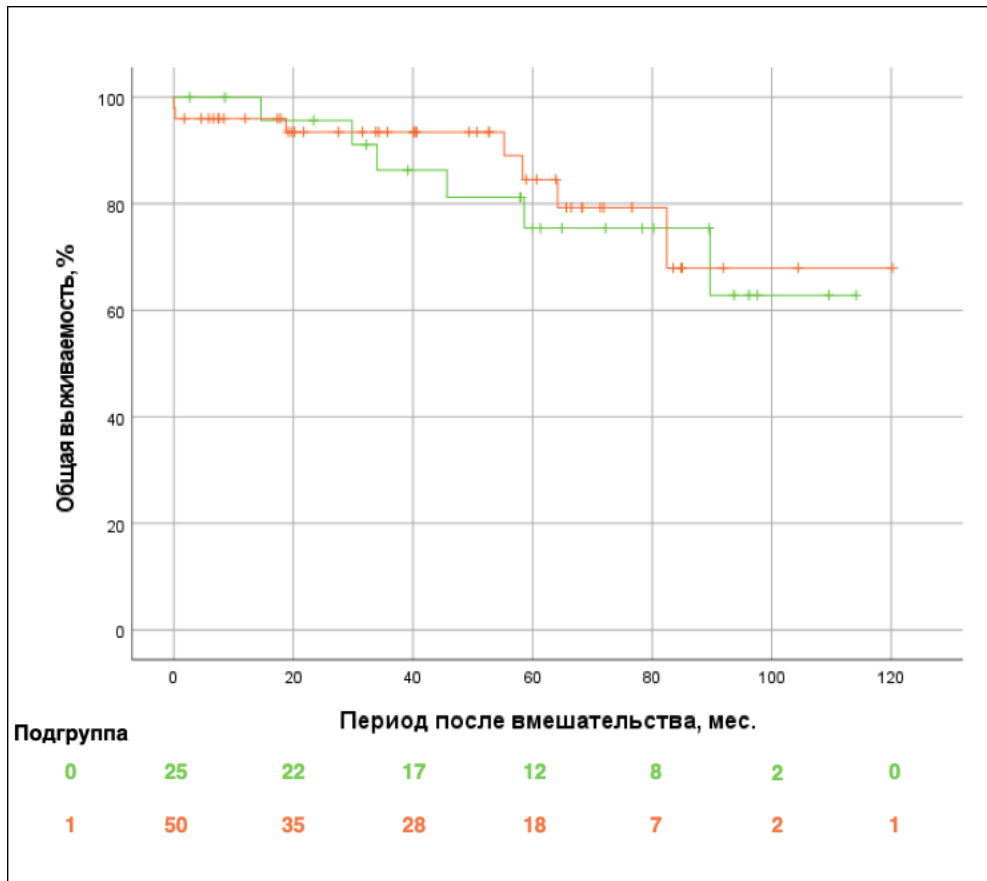


Рисунок 18 - Кривые выживаемости методом Каплана-Мейера (группа пациентов отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента показана зеленым цветом, группа пациентов немедленного стентирования коронарных артерий показана оранжевым)

Повторный инфаркт миокарда

При оценке вероятности развития повторного инфаркта миокарда в зависимости от группы лечения статистически значимых различий не выявлено ($p=0,243$). Согласно результатам, 2 пациента из группы НСКА перенесли повторный инфаркт миокарда через 52 и 60 месяцев после вмешательства (Рисунок 19).

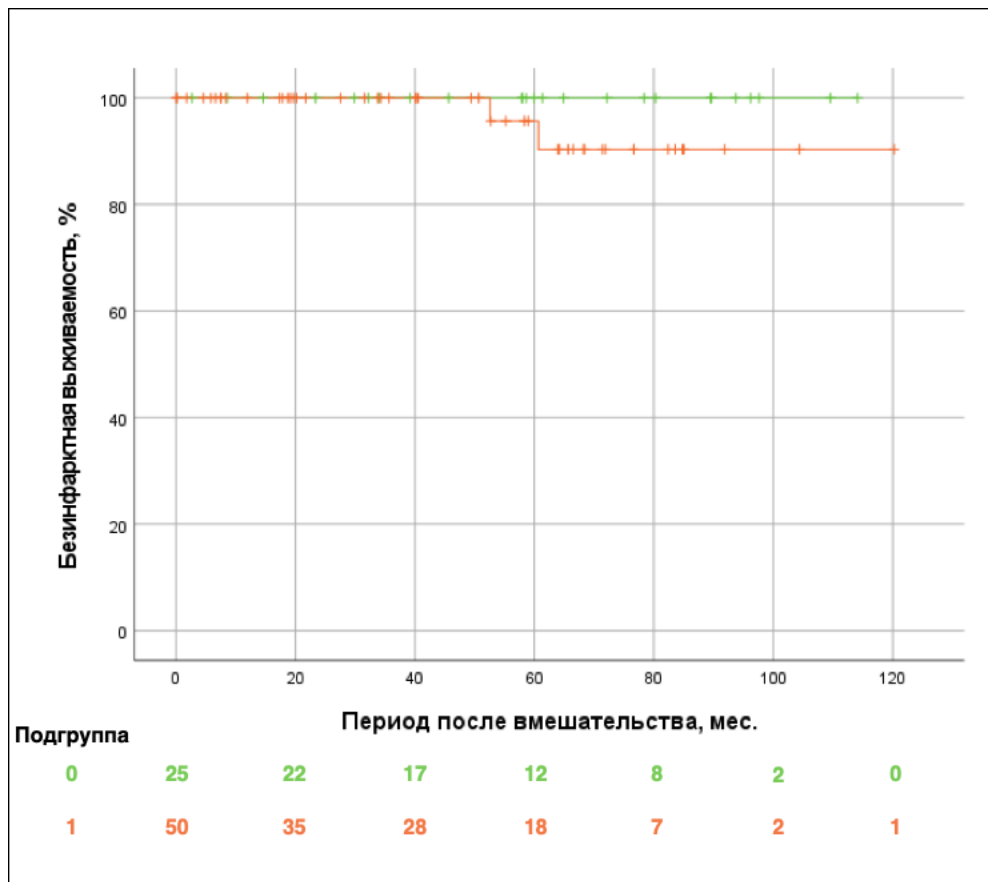


Рисунок 19 - Кривые бессобытийной выживаемости (повторный инфаркт миокарда) методу Каплана-Мейера (группа пациентов отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента показана зеленым цветом, группа пациентов немедленного стентирования коронарных артерий показана оранжевым)

Повторная реваскуляризация целевого сосуда

При оценке бессобытийной выживаемости (TVR) в зависимости от группы лечения была обнаружена тенденция к преимуществу группы ОКВ без имплантации стента ($p=0,11$). Среди изучаемых пациентов 3 пациента из группы НСКА перенесли повторную реваскуляризацию целевого сосуда через 19, 60 и 104 месяца после первичного вмешательства (Рисунок 20).

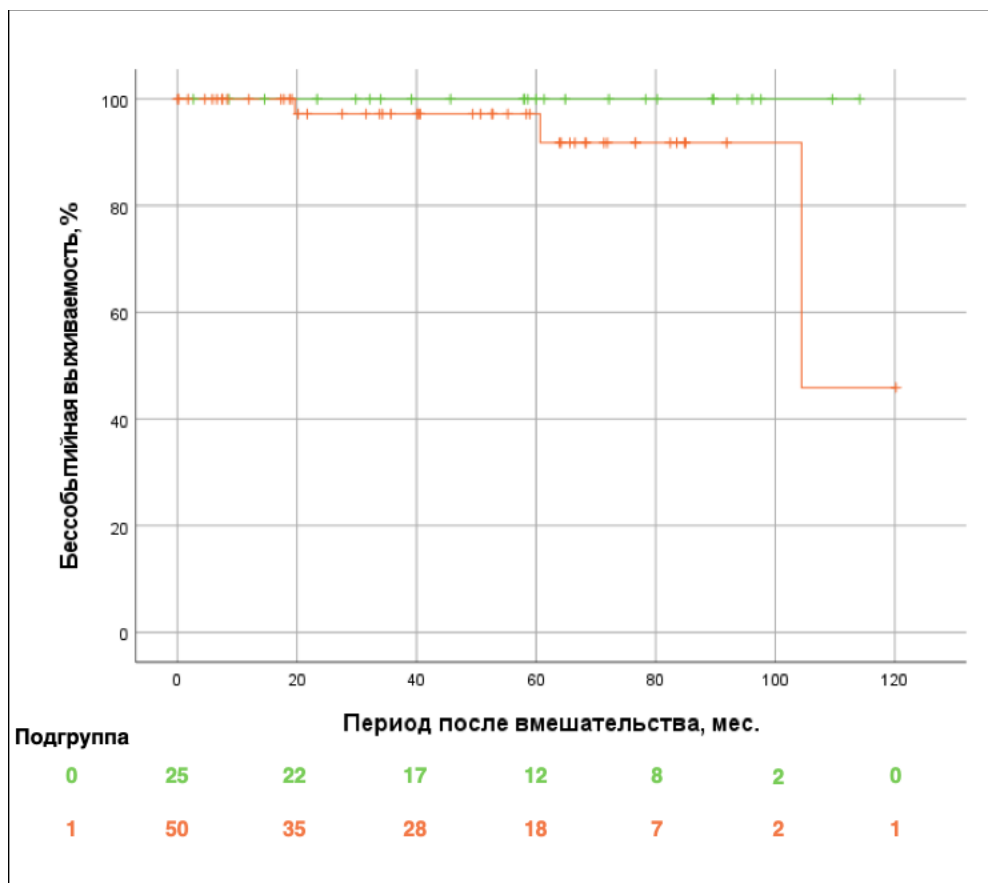


Рисунок 20 - Кривые бессобытийной выживаемости (TVR) методом Каплана-Мейера (группа пациентов отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента показана зеленым цветом, группа пациентов немедленного стентирования коронарных артерий показана оранжевым)

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности

Была обнаружена тенденция к снижению вероятности госпитализации по поводу ХСН в группе ОКВ без имплантации стента ($p=0,1$). Средний срок госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности в группе ОКВ без имплантации $109,7 \pm 4,3$ месяца, а в группе НСКА $99,4 \pm 7,5$ месяца (Рисунок 21). Медианный период госпитализации по поводу ХСН в группе НСКА составил 120,2 месяца.

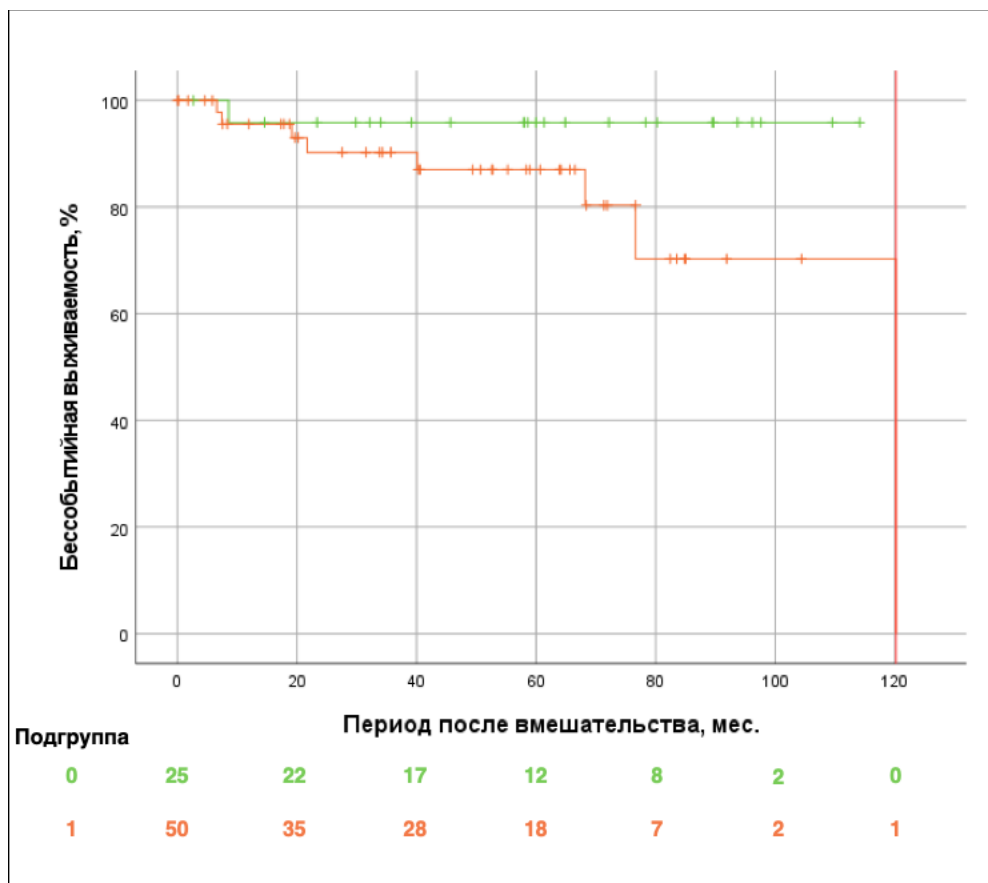


Рисунок 21 - Кривые бессобытийной выживаемости (госпитализация по поводу ХСН) методом Каплана-Мейера (группа пациентов отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента показана зеленым цветом, группа пациентов немедленного стентирования коронарных артерий показана оранжевым, красным выделена медиана выживаемости для группы немедленного стентирования)

3.5. Способ прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

С целью оценки влияния различных факторов на долгосрочную выживаемость без развития клинических событий разработана математическая модель для определения вероятности развития комбинированной конечной точки (MACE). При применении пошагового отбора факторов методом исключения была составлена следующая логистическая функция (1):

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -0,014 - 0,726 * X_{\text{ОКВ}} - 1,553 * X_{\text{Блокаторы_Ca}} - 0,805 * X_{\text{эритроциты}} + 0,084 * X_{\text{лейкоциты}} - 0,003 * X_{\text{тромбоциты}} + 0,006 * X_{\text{КФК_МВ}} + 0,027 * X_{\text{КДО}} + 0,207 * X_{\text{трехсосудистое}} + 0,727 * X_{\text{более_3х_сосудов}} - 0,939 * X_{\text{3_тип}} + 0,741 * X_{\text{ПКА_3_тип_однососуд}} \quad (1);$$

где P - вероятность развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события (в долях единицы); $X_{\text{ОКВ}}$ - применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства; $X_{\text{Блокаторы_Ca}}$ - применение блокаторов кальциевых каналов (0-нет, 1-да); $X_{\text{эритроциты}}$ - количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$); $X_{\text{лейкоциты}}$ - количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$); $X_{\text{тромбоциты}}$ - количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$); $X_{\text{КФК_МВ}}$ - уровень КФК-МВ (ед/л); $X_{\text{КДО}}$ - конечно-диастолической объем ЛЖ (мл); $X_{\text{трехсосудистое}}$ - наличие трехсосудистого стенотического поражения коронарных артерий (0-нет, 1-да); $X_{\text{более_3х_сосудов}}$ - наличие стенотического поражения более 3х коронарных артерий (0-нет, 1-да); $X_{\text{3_тип}}$ - наличие 3 тип эктазии по Markis (0-нет, 1-да); $X_{\text{ПКА_3_тип_однососуд}}$ - наличие эктазии 3 типа по Markis в правой коронарной артерии при отсутствии поражения других коронарных артерий (0-нет, 1-да).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как увеличение уровня лейкоцитов, уровня КФК-МВ, КДО, наличие поражения 3х коронарных сосудов, поражение более 3х коронарных сосудов, а также наличие эктазии 3 типа по Markis в ПКА при однососудистом поражении коронарных

артерий увеличивают вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В то время как применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства, применение блокаторов кальциевых каналов, увеличение уровня эритроцитов, увеличение уровня тромбоцитов, а также наличие 3-го типа эктазии по Markis уменьшают вероятность развитие МАСЕ.

Прогностическая модель (1) является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелркерка, модель (1) определяет 42,8% дисперсии вероятности развития МАСЕ.

В Таблице 21 представлены показатели взаимосвязи каждого предиктора модели с шансами возникновения МАСЕ.

Таблица 21 - Оценка связи предикторов модели (1) с шансами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ)

Предиктор	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
ОКВ	0,55 (0,2-1,46)	0,229	0,484 (0,12-1,97)	0,311
Блокаторы Са-каналов	0,423 (0,08-2,2)	0,299	0,21 (0,022-2,03)	0,179
Эритроциты	0,7 (0,39-1,26)	0,238	0,447 (0,18-1,11)	0,083
Лейкоциты	1,006 (0,89-1,14)	0,919	1,1 (0,91-1,29)	0,353
Тромбоциты	0,99 (0,99-1)	0,08	0,997 (0,99-1)	0,416
КФК-МВ	1,004 (1-1,1)	0,035*	1,006 (1-1,01)	0,05*
КДО	1,03 (1,01-1,1)	<0,001*	1,03 (1,01-1,05)	0,002*
Трехсосудистое поражение коронарных артерий	1,6 (0,5-4,86)	0,414	1,23 (0,26-5,73)	0,792
Поражение более 3х коронарных сосудов	1,7 (0,46-6,1)	0,437	2,1 (0,37-11,4)	0,405
3 тип эктазии по Markis	0,56 (0,2-1,43)	0,223	0,39 (0,08-1,95)	0,252
3 тип ЭКА в ПКА при однососудистом поражении КА	0,489 (0,16-1,5)	0,216	2,1 (0,29-15,4)	0,464

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

COR – грубое отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; AOR – скорректированное отношение шансов; ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство ; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ; КДО – конечно-диастолический объем; ЭКА – эктазия коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия

В результате проведения ROC-анализа определено оптимальное пороговое значение прогностической функции Р (1). Полученная кривая представлена на Рисунке 22.

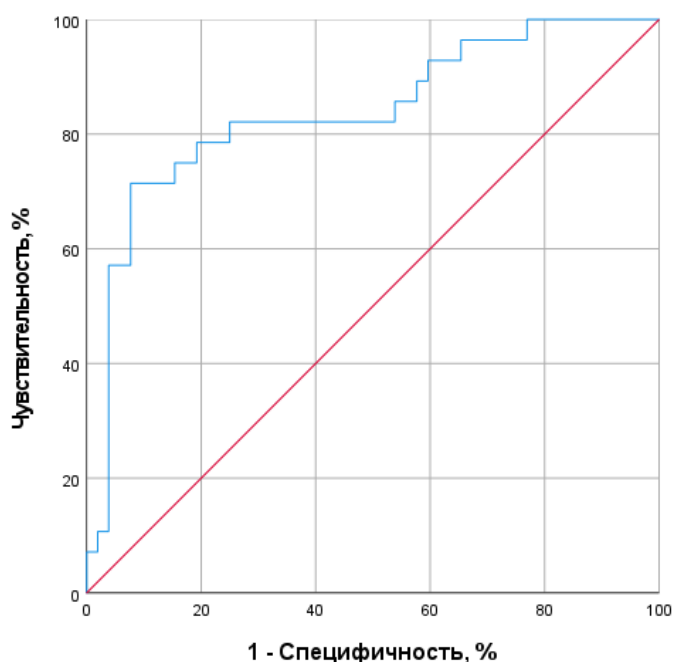


Рисунок 22 - ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза развития МАСЕ от значения логистической функции Р

Площадь под ROC- кривой составила $0,837 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,74-0,94). Значение логистической функции Р в точке cut-off определено на уровне 0,354. При значении Р (1) 0,354 и выше прогнозируют высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ниже 0,354 – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 75% и 80,8%, соответственно. Общая диагностическая эффективность составила 78,8%.

Согласно результатам, независимыми предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) являются уровень КФК-МВ и значение КДО.

Клинический случай 1. Пациент Л., 39 лет, был госпитализирован 10.09.2018 в 15.30 в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра г. Красногорск. При поступлении пациент предъявлял жалобы на интенсивную загрудинную боль с иррадиацией в челюсть, левую руку и лопатку. Среди других жалоб: общая слабость, головокружение и приступы тошноты. Из анамнеза известно, что пациент не имел вредных привычек, не страдал от СД. На догоспитальном этапе бригадой скорой медицинской помощи при проведении ЭКГ выявлено повышение сегмента ST, до поступления в стационар пациенту проводилась стандартная терапия при ИМпСТ, включая применение аспирина, клопидогрела и морфина. Состояние расценивалось как тяжелое. При поступлении в медицинское учреждение проведены анализы крови: эритроциты – $5,63 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты - $8,6 \cdot 10^9/л$, тромбоциты - $197 \cdot 10^9/л$, КФК-МВ - 138,9 ед/л. При первичной КАГ огибающая ветвь была верифицирована как инфаркт-ответственная с массивным коронарным тромбозом TTG 3. Отмечается многососудистое поражение коронарного русла: кроме изменений в огибающей ветви обнаружена окклюзия ПКА и стеноз 75% в средней трети ПМЖВ. Отмечается диффузная дилатация всех коронарных артерий, что соответствует 1 типу эктазии по Markis. Для восстановления кровотока в ИОА была применена проводниковая реваскуляризация, баллонная ангиопластика с последующей имплантацией стента Xience 4x15 мм. До выписки из лечебного учреждения была проведено ЭхоКГ: ФВ - 54% , КДО - 132 мл, КСО - 72 мл. Пациенту назначено применение бета-блокаторов и ингибиторов АПФ.

Таким образом, установлены следующие значения факторов, учитываемых в модели (1):

- применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства ($X_{ОКВ} = 0$);
- применение блокаторов кальциевых каналов ($X_{Блокаторы_Ca} = 0$);
- количество эритроцитов ($X_{эритроциты} = 5,63 \cdot 10^{12}/л$);
- количество лейкоцитов ($X_{лейкоциты} = 8,6 \cdot 10^9/л$);
- количество тромбоцитов ($X_{тромбоциты} = 197 \cdot 10^9/л$);
- количество КФК-МВ ($X_{КФК_МВ} = 138,9$ ед/л);

- значение КДО при ЭхоКГ при госпитализации ($X_{\text{КДО}} = 132$ мл);
- наличие поражения 3х коронарных артерий ($X_{\text{трехсосудистое}} = 1$);
- наличие поражения более 3х коронарных артерий ($X_{\text{более_3х_сосудов}} = 0$);
- наличие 3 типа эктазии по Markis ($X_{3_тип} = 0$);
- наличие 3 типа эктазии по Markis в ПКА при однососудистом поражении коронарных артерий ($X_{\text{ПКА_3_тип_односос}} = 0$).

С учетом данных значений, была рассчитана вероятность развития МАСЕ, которая составила 0,53. Так как данное значение превышает порог 0,354, была выдвинута гипотеза о высоком риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. Впоследствии при плановой госпитализации через 19 месяцев после вмешательства у пациента был обнаружен выраженный диффузный рестеноз (более 80%) в огибающей ветви в ранее имплантированном стенте. Пациенту было проведено повторное стентирование, процедура ЧКВ прошла без осложнений, пациент был выписан через 7 дней.

Клинический пример 2. Пациент Б., 60 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии Красногорской городской больницы 10.03.2019 в 18:20. При поступлении в медицинское учреждение пациент предъявлял жалобы на резкую боль за грудиной, одышку, головокружение, выраженную слабость, тошноту и эпизод однократной рвоты. Согласно анамнестическим данным, у пациента не было вредных привычек, он не страдал от СД, описываемый болевой синдром впервые возник в 17:00 при пешей прогулке. Через 20 минут, не отмечая улучшения в покое, пациент вызвал бригаду скорой помощи. При проведении ЭКГ бригадой скорой медицинской помощи выявлено повышение сегмента ST, до поступления в стационар пациенту проводилась стандартная терапия при ИМпST, включая применение аспирина, клопидогрела и морфина. При поступлении состояние пациента расценивалось как тяжелое, проведены анализы крови: эритроциты - $5,01 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты - $13,3 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты - $266 \cdot 10^9/\text{л}$, КФК-МВ - 28 ед/л. При первичной КАГ правая коронарная артерия была верифицирована как инфаркт-ответственная с массивным коронарным тромбозом TTG 4. Других изменений коронарных артерий, помимо

как в ПКА, не обнаружено. Отмечается диффузная дилатация ПКА, что соответствует 3 типу эктазии по Markis. Для восстановления кровотока по ИОА была применена МВА с последующей КАГ через 5 дней. На контрольной КАГ отмечается регрессия массы тромба до TTG 0, по причине незначимости стенозирования (<30%) было принято решение об отказе от имплантации стента. До выписки из лечебного учреждения была проведено УЗИ исследование сердца: ФВ - 56%, КДО - 105 мл, КСО - 46 мл. Пациенту назначено применение бета-блокаторов и ингибиторов АПФ.

Таким образом, установлены следующие значения факторов, учитываемых в модели (1):

- применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства ($X_{\text{ОКВ}} = 1$);
- применение блокаторов кальциевых каналов ($X_{\text{Блокаторы_Ca}} = 0$);
- количество эритроцитов ($X_{\text{эритроциты}} = 5,01 \cdot 10^{12}/\text{л}$);
- количество лейкоцитов ($X_{\text{лейкоциты}} = 13,3 \cdot 10^9/\text{л}$);
- количество тромбоцитов ($X_{\text{тромбоциты}} = 266 \cdot 10^9/\text{л}$);
- количество КФК-МВ ($X_{\text{КФК_МВ}} = 28 \text{ ед/л}$);
- значение КДО при ЭхоКГ при госпитализации ($X_{\text{КДО}} = 105 \text{ мл}$);
- наличие поражения 3х коронарных артерий ($X_{\text{трехсосудистое}} = 0$);
- наличие поражения более 3х коронарных артерий ($X_{\text{более_3х_сосудов}} = 0$);
- наличие 3 типа эктазии по Markis ($X_{3_тип} = 1$);
- наличие 3 типа эктазии по Markis в ПКА при однососудистом поражении коронарных артерий ($X_{\text{ПКА_3_тип_односос}} = 1$).

С учетом данных значений, была рассчитана вероятность развития МАСЕ, которая составила 0,16. Так как данное значение не превышает порог 0,354, была выдвинута гипотеза о низком риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. Впоследствии через 58 месяцев после госпитализации пациенту было проведено контрольное амбулаторное обследование. За указанный период наблюдения пациент не перенес неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

3.6. Способ прогнозирования наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

С целью оценки влияния различных факторов на долгосрочную выживаемость без развития клинических событий разработана математическая модель для определения вероятности наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии при ИмпST. При применении пошагового отбора факторов методом исключения была составлена следующая логистическая функция (2):

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -9,676 + 0,049 * X_{\text{возраст}} - 0,654 * X_{\text{СД}} + 0,671 * X_{\text{эритроциты}} + 0,028 * X_{\text{MCV}} + 0,449 * X_{\text{MPV}} + 0,093 * X_{\text{P-LCR}} - 0,037 * X_{\text{общий_белок}} - 0,735 * X_{\text{общий_холестерин}} + 0,852 * X_{\text{ЛПНП}} - 0,117 * X_{\text{билирубин}} + 0,034 * X_{\text{АЧТВ}} \quad (2);$$

где P - вероятность наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии (в долях единицы); $X_{\text{возраст}}$ - возраст пациента (лет); $X_{\text{СД}}$ - наличие сахарного диабета (0-нет, 1-есть); $X_{\text{эритроциты}}$ - количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$); X_{MCV} - средний объем эритроцита (фл); X_{MPV} - средний объем тромбоцита (фл); $X_{\text{P-LCR}}$ - коэффициент крупных тромбоцитов (%); $X_{\text{общий_белок}}$ - уровень общего белка сыворотки крови (г/л); $X_{\text{общий_холестерин}}$ - уровень общего холестерина (ммоль/л); $X_{\text{ЛПНП}}$ - уровень липопротеинов низкой плотности (ммоль/л); $X_{\text{билирубин}}$ - уровень общего билирубина (мкмоль/л); $X_{\text{АЧТВ}}$ - активированное частичное тромбопластиновое время (сек).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как увеличение возраста, увеличение уровня эритроцитов, увеличение среднего объема эритроцита, увеличение среднего объема тромбоцита, увеличение коэффициента крупных тромбоцитов, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности и увеличение активированного частичного тромбопластинового времени увеличивают вероятность наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной

артерии. В то время как наличие сахарного диабета, увеличение уровня холестерина, уровня общего белка в сыворотке крови и увеличение уровня билирубина уменьшают вероятность наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии.

Прогностическая модель (2) является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелркерка, модель (2) определяет 50% дисперсии вероятности наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии. Показатели взаимосвязи каждого предиктора модели с шансами наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Оценка связи предикторов модели (2) с шансами наличия эктазии инфаркт-ответственной артерии

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR(95% CI)	p
Возраст	1,04 (1,02-1,07)	0,002*	1,05 (1,01-1,1)	0,006*
Сахарный диабет	0,65 (0,31-1,37)	0,258	0,52 (0,19-1,46)	0,214
Эритроциты	1,722 (1,1-2,72)	0,019*	1,96 (1,07-3,6)	0,03*
MCV	1,034 (1,002-1,07)	0,038*	1,03 (0,99-1,07)	0,178
MPV	1,52 (1,2-1,89)	<0,001*	1,57 (1,18-2,1)	0,002*
P-LCR	1,06 (1-1,1)	0,005*	1,1 (1,03-1,17)	0,003*
Общий белок	0,99 (0,94-1,04)	0,625	0,96 (0,9-1,04)	0,329
Общий холестерин	0,8 (0,6-1,04)	0,096	0,48 (0,32-0,73)	<0,001*
ЛПНП	1,37 (1,05-1,8)	0,019	2,34 (1,53-3,6)	<0,001*
Общий билирубин	0,961 (0,9-1)	0,153	0,9 (0,82-0,97)	0,006*
АЧТВ	1,01 (0,998-1,03)	0,093	1,03 (1,01-1,06)	0,003*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
 COR –грубое отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; AOR – скорректированное отношение шансов; MCV – средний объем эритроцита; MPV – средний объем тромбоцита; P-LCR – коэффициент крупных тромбоцитов; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

При проведении ROC-анализа выявлено оптимальное пороговое значение прогностической функции P (2). Полученная кривая представлена на Рисунке 23.

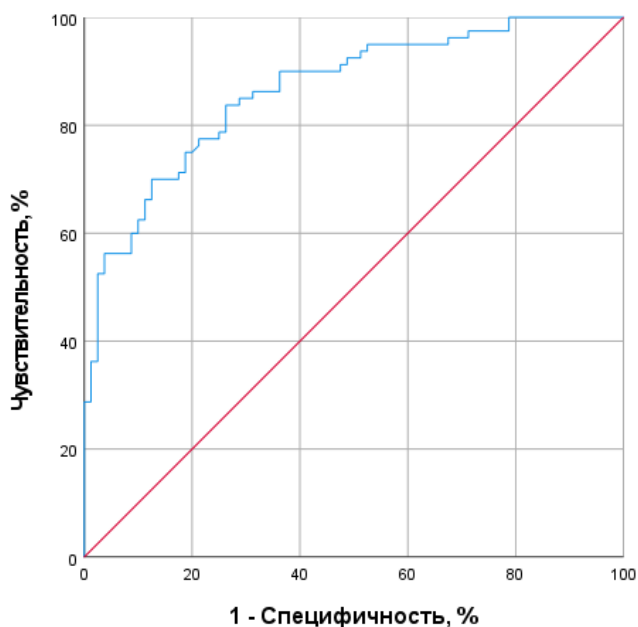


Рисунок 23 - ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии от значения логистической функции Р

Площадь под ROC- кривой составила $0,865 \pm 0,028$ (95% ДИ: 0,81-0,92). Значение логистической функции Р в точке cut-off определено на уровне 0,535. При значении Р (2) 0,535 и выше прогнозируют высокий риск наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии, ниже 0,535 – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 77,5% и 78,8%, соответственно. Общая диагностическая эффективность – 78,1%.

Согласно результатам, независимыми предикторами наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии является возраст, количество эритроцитов, средний объем тромбоцита, коэффициент крупных тромбоцитов, уровень ЛПНП.

Клинический пример 1. Пациент Х., 68 лет, был экстреннодоставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра г. Мытищи 8 июня 2015 года в 12:30. При поступлении в медицинское учреждение пациент предъявлял жалобы на интенсивную загрудинную боль, иррадиирующую в левую руку и левую лопатку,

одышку и головокружение. Согласно анамнестическим данным, пациент был активным курильщиком, но не страдал от СД. Описываемый болевой синдром впервые возник около 10:30 утра того же дня. На догоспитальном этапе бригадой скорой медицинской помощи при проведении ЭКГ выявлено повышение сегмента ST, до поступления в стационар пациенту проводилась стандартная терапия при ИМпСТ, включающая аспирин, клопидогрел и морфин. При поступлении проведены анализы крови: эритроциты - $4,27 \cdot 10^{12}/л$, MCV - 93,1 фл, MPV - 7,8 фл, P-LCR - 12,8%, общий белок - 59 г/л, общий холестерин - 6,71 ммоль/л, ЛПНП - 1,9 ммоль/л, АЧТВ - 28,2 сек., билирубин - 5,5 мкмоль/л.

Таким образом, установлены следующие значения факторов, учитываемых в модели (2):

- возраст ($X_{\text{возраст}} = 68$);
- наличие сахарного диабета ($X_{\text{СД}} = 0$);
- количество эритроцитов ($X_{\text{эритроциты}} = 4,27 \cdot 10^{12}/л$);
- средний объем эритроцита ($X_{\text{MCV}} = 93,1$ фл);
- средний объем тромбоцита ($X_{\text{MPV}} = 7,8$ фл);
- коэффициент крупных тромбоцитов ($X_{\text{P-LCR}} = 12,8\%$);
- общий белок сыворотки крови ($X_{\text{общий_белок}} = 59$ г/л);
- значение общего холестерина ($X_{\text{общий_холестерин}} = 6,71$ ммоль/л);
- значение липопротеинов низкой плотности ($X_{\text{ЛПНП}} = 1,9$ ммоль/л);
- значение общего билирубина ($X_{\text{билирубин}} = 5,5$ мкмоль/л);
- активированное частичное тромбопластиновое время ($X_{\text{АЧТВ}} = 28,2$ сек).

С учетом данных значений, была вычислена вероятность эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии, которая составила 0,203. Так как данное значение не превышает порог 0,535, была выдвинута гипотеза о наличии низкого риска наличия эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии. При первичной КАГ был обнаружен критический стеноз ПКА при отсутствии диффузной или локальной эктазии коронарных артерий. Впоследствии пациенту был имплантирован стент Xience 3,5x18 мм в ПКА. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан через 7 дней.

Клинический пример 2. Пациент М., 52 лет, был экстренно доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра г. Мытищи 13 октября 2018 года в 15:20. При поступлении в медицинское учреждение пациент предъявлял жалобы на острую загрудинную боль, иррадиирующую в левую конечность, одышку, головокружение. Согласно анамнестическим данным, у пациента не было вредных привычек, он также не страдал от СД. Описываемый болевой синдром впервые возник около 13:00 в состоянии покоя. На догоспитальном этапе бригадой скорой медицинской помощи при проведении ЭКГ выявлено повышение сегмента ST, до поступления в стационар пациенту проводилась стандартная терапия при ИМпСТ, включающая аспирин, клопидогрел и морфин. Состояние пациента оценивалось как тяжелое. При проведении анализов крови: эритроциты - $5,61 \cdot 10^{12}/л$, MCV - 79,7 фл, MPV - 8,4 фл, P-LCR - 8,4%, общий белок - 54,6 г/л, общий холестерин - 2,28 ммоль/л, ЛПНП - 0,91 ммоль/л, билирубин - 15,1 мкмоль/л, АЧТВ - 53,3 сек.

Таким образом, установлены следующие значения факторов, учитываемых в модели (2):

- возраст ($X_{\text{возраст}} = 52$);
- наличие сахарного диабета ($X_{\text{СД}} = 0$);
- количество эритроцитов ($X_{\text{эритроциты}} = 5,61 \cdot 10^{12}/л$);
- средний объем эритроцита ($X_{\text{MCV}} = 79,7$ фл);
- средний объем тромбоцита ($X_{\text{MPV}} = 8,4$ фл);
- коэффициент крупных тромбоцитов ($X_{\text{P-LCR}} = 8,4\%$);
- общий белок сыворотки крови ($X_{\text{общий_белок}} = 54,6$ г/л);
- значение общего холестерина ($X_{\text{общий_холестерин}} = 2,28$ ммоль/л);
- значение липопротеинов низкой плотности ($X_{\text{ЛПНП}} = 0,91$ ммоль/л);
- значение общего билирубина ($X_{\text{билирубин}} = 15,1$ мкмоль/л);
- активированное частичное тромбопластиновое время ($X_{\text{АЧТВ}} = 53,3$ сек).

С учетом данных значений, была вычислена вероятность развития эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии, которая составила 0,628. Так как данное значение превышает порог 0,535, была выдвинута гипотеза о наличии

высокого риска эктазии инфаркт-ответственной коронарной артерии. При первичной КАГ была обнаружена диффузная дилатация ПКА на всем протяжении с окклюзирующим тромбозом TTG 5 в средней трети артерии. У пациента была успешно применена МВА, при проведении контрольной ангиографии через 7 дней отмечается полная резорбция масс тромба (TTG 0). По причине незначимости резидуального стеноза (<50%) от стентирования ПКА было решено воздержаться. Пациент выписан через 11 дней после госпитализации.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТРАТЕГИИ ОТСРОЧЕННОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

4.1. Клинический пример 1

Пациент В., 50 лет, экстренно госпитализирован 14.01.2019 в 10:45 в отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических пациентов регионального сосудистого центра г. Мытищи. Основными жалобами при поступлении являлась выраженная загрудинная боль, которую по визуально-аналоговой шкале пациент оценивал в 5 баллов из 10 (где 0 - отсутствие боли, а 10 - максимальная интенсивность болевого синдрома). Согласно анамнестическим данным, ранее пациент не отмечал проблем со здоровьем, не страдал от СД, уровень артериального давления не контролировал, вредных привычек не имел. В 09:00 утра внезапно, без предшествующих симптомов, появились интенсивные давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку.

В 10:10 при проведении ЭКГ бригадой СМП выявлена элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF, а также реципрокные депрессии сегмента ST в I и aVL. Пациенту проведена стандартная медикаментозная терапия, соответствующая протоколу лечения ИМпСТ, включавшая введение морфина и прием нагрузочной дозы ДААТ, состояние пациента расценивалось как тяжелое. При поступлении в лечебное учреждение: кожные покровы имеют физиологическую окраску, признаков периферических отеков не обнаружено. При аускультации в нижних отделах лёгких выслушиваются влажные хрипы. Частота дыхательных движений - 18 в минуту. Сердечные тоны приглушены, частота сердечных сокращений - 82 удара в минуту. Артериальное давление - 145/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Дизурических расстройств не отмечается.

При проведении биохимического анализа: КФК - 113 ед/л (N 24-170), КФК-МВ - 150 ед/л (N 0-25), тропонин I - 1,69 нг/мл (N 0-0,5). Поставлен диагноз (14.01.2019): острый нижний ИМпСТ. В экстренном порядке была выполнена КАГ.

Определяется выраженный правый тип коронарного кровоснабжения, в ПМЖВ и ОВ значимого стенотического поражения не выявлено.

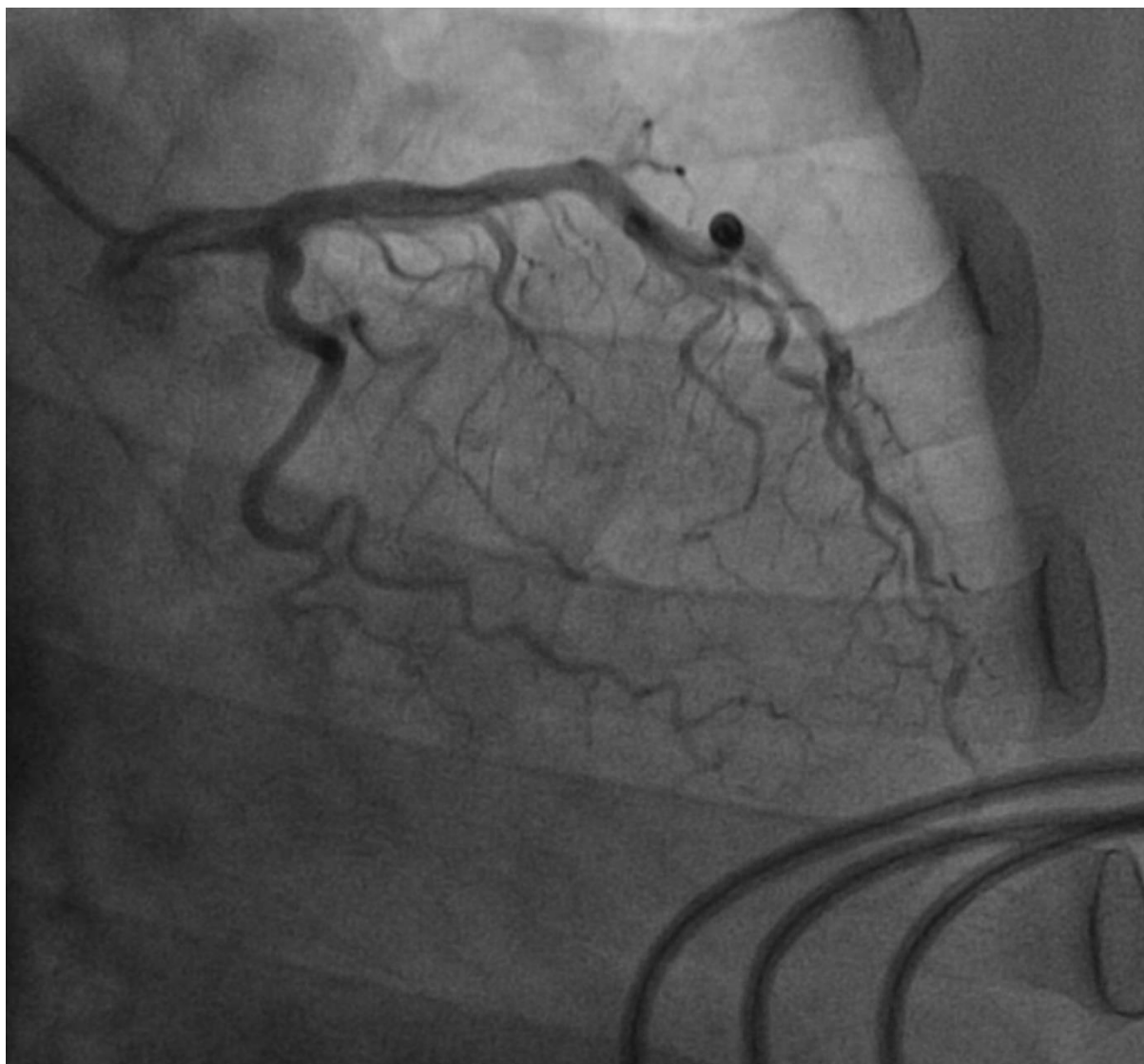


Рисунок 24 - Коронарограмма левой коронарной артерии

Определяется эктазия в проксимальном и среднем сегменте ПКА, в средней трети артерия окклюзирована (TIMI 0). После проведения проводниковой реваскуляризации тромбоз был реклассифицирован как массивный коронарный тромбоз TTG 5 (Рисунок 25).

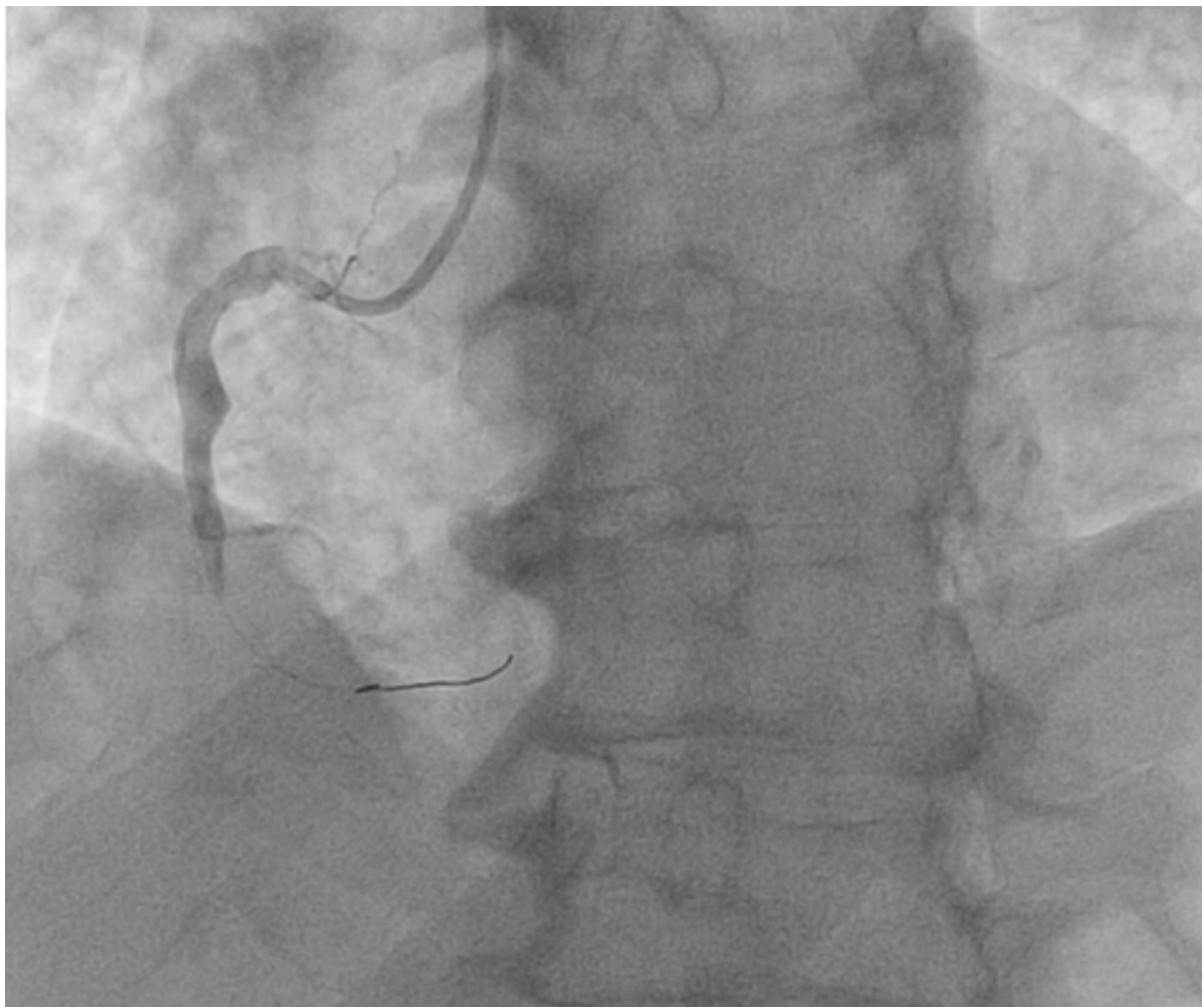


Рисунок 25 - Массивный тромбоз (TIMI Thrombus Grade 5) в правой эктазированной инфаркт-ответственной коронарной артерии

На основании данных ангиографии, клинической картины, ЭКГ-изменений было решено провести мануальную вакуумную тромбаспирацию катетером Export 6 Fr. Получены фрагменты красного тромба. После нескольких пассажей катетера были извлечены крупные массы тромба. Кровоток TIMI 1-2. В последующем была выполнена баллонная ангиопластика на протяжении баллонным катетером (катетер SAPPHIRE 2,0x15 mm), после чего удалось восстановить кровоток до уровня TIMI 3.

После применения МВА начата инфузия блокатора GP IIb/IIIa. Эптифибатид введен внутривенно в дозе 180 мкг/кг, начата непрерывная инфузия препарата в дозе 2 мкг/кг/мин, через 10 минут введен второй болюс. Гепарин натрия

применялся в дозировке 50-60 МЕ/кг до достижения целевого уровня гепаринизации АСТ 300-350 секунд.



Рисунок 26 - Кровоток в правой эктазированной инфаркт-ответственной коронарной артерии соответствует градации 3 по классификации TIMI

Контрольная ангиография проведена через 10, 20, 30 мин: определяется стабильный коронарный кровоток TIMI 3. На ЭКГ: резолюция сегмента ST $\geq 70\%$, жалоб ангинозного характера нет. От имплантации стента при текущем вмешательстве было решено отказаться. В отделении реанимации продолжено фармакологическое сопровождение в рекомендованной дозировке, жалобы ангинозного характера не беспокоили.

Через 5 суток - 19.01.2019 - пациент подан в операционную для выполнения контрольной КАГ: на серии ангиограмм отмечается выраженная положительная динамика в виде регрессии тромботических масс более 90% от исходного - до уровня TTG 1 (размытость и неровность контуров сосуда), коронарный кровоток TIMI 3, отмечается перфузия миокарда MBG 2. В средней трети артерии потеря просвета менее 50% (Рисунок 27). На основании полученных ангиографических данных принято решение воздержаться от проведения процедуры имплантации стента.



Рисунок 27 - Контрольное исследование через 5 суток. Полная регрессия коронарного тромбоза, отсутствие остаточного стеноза

До выписки из стационара пациенту проведено ЭхоКГ: КДО - 1622 мл, КСО - 86 мл, ФВ - 47%. Отмечается гипокинез нижней стенки ЛЖ. Аортальный клапан:

регургитация в полость левого желудочка 0–I степени. Митральный клапан: регургитация I степени. Пациент не переносил неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или клинически значимых кровотечений в течение госпитального периода. Пациент выписан на 9-е сутки.

4.2. Клинический пример 2

Пациент К., 59 лет, был экстренно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра г. Красногорск. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи 20.08.2018 в 20:10 с жалобами на выраженный дискомфорт и болевые ощущения в загрудинной области, сопровождающиеся общей слабостью. Известно, что возникновение указанных симптомов пациент отметил при незначительной физической нагрузке (подъем по лестнице), ранее ишемических болей не испытывал. Согласно данным анамнеза, пациент являлся активным курильщиком, но не страдал от СД. В 19:30 бригадой скорой медицинской помощи при ЭКГ зафиксирована элевация сегмента ST, на догоспитальном этапе проводилась стандартная медикаментозная терапия при ИМпСТ. Состояние пациента при поступлении расценивалось как тяжелое. При поступлении пациента: кожные покровы имеют физиологическую окраску, признаков периферических отеков не обнаружено. При аускультации лёгких хрипов не выслушивается. Частота дыхательных движений ЧДД - 19 в минуту. Сердечные тоны приглушены, частота сердечных сокращений - 72 уд./мин. Артериальное давление - 140/80 мм рт ст. Живот мягкий, безболезненный. Дизурических расстройств не зафиксировано. При проведении биохимического анализа крови: КФК - 556 ед/л, КФК-МВ - 60 ед/л, тропонин I - 2,1 нг/мл. Поставлен диагноз (20.08.2018): острый нижний ИМпСТ.



Рисунок 28 - Коронарограмма левой коронарной артерии. Определяется стенозирование ПМЖВ в проксимальном-среднем сегменте

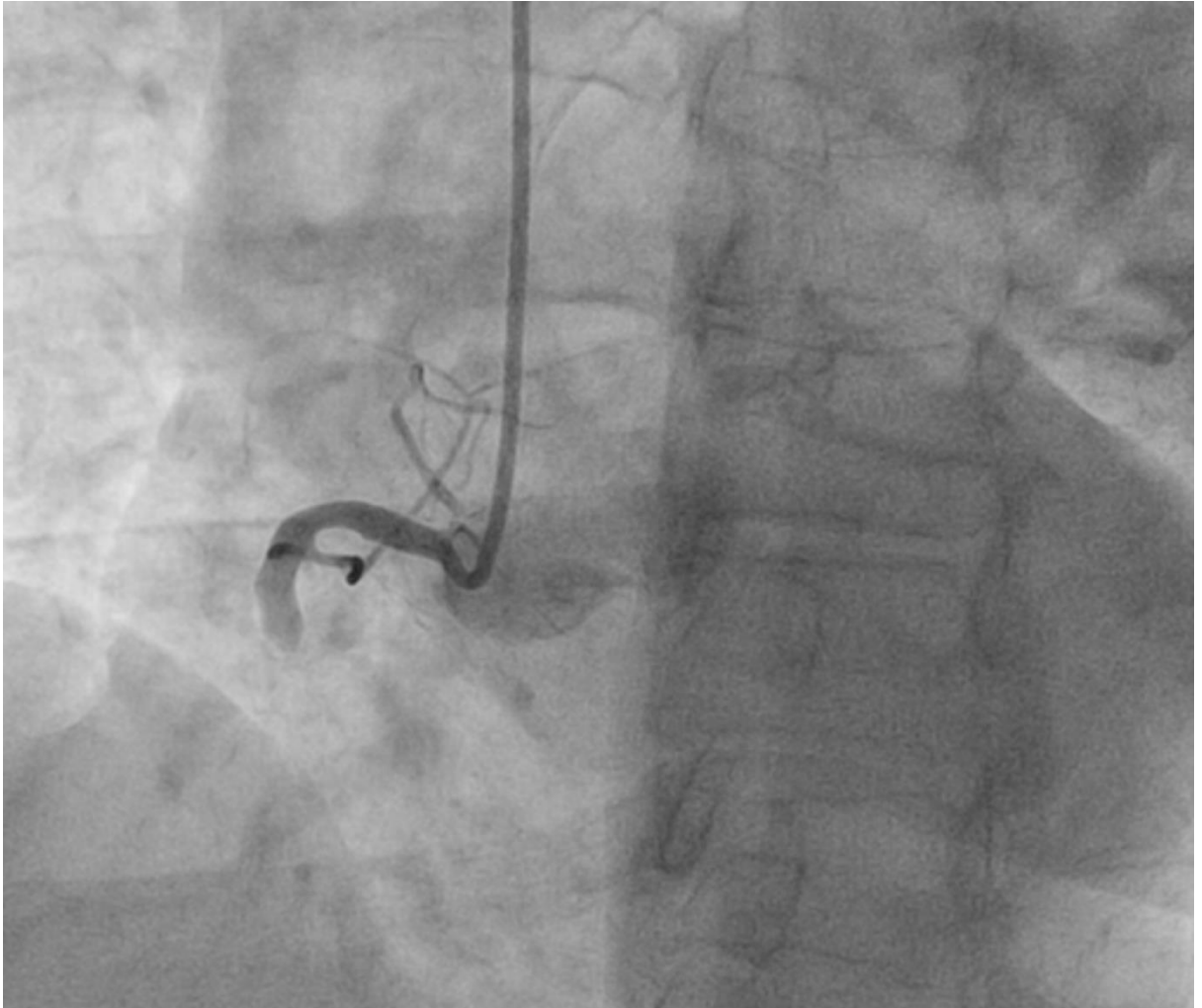


Рисунок 29 - Коронарограмма правой коронарной артерии

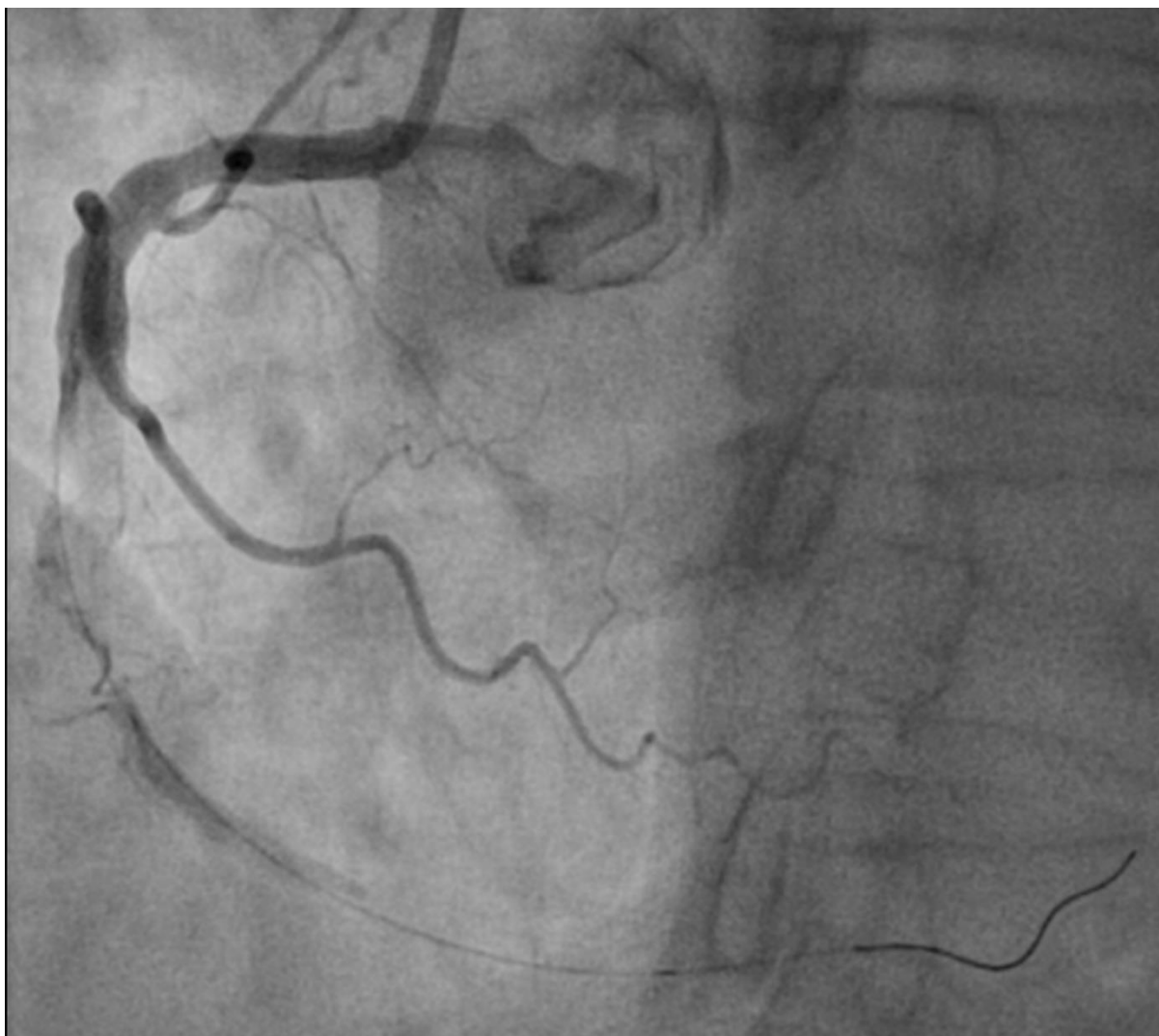


Рисунок 30 - Массивный тромбоз (TIMI Thrombus Grade 5) в средней трети эктазированной ПКА

В экстренном порядке выполнена КАГ: правый тип коронарного кровоснабжения, в проксимальном-среднем сегменте ПМЖВ стеноз до 50% (Рисунок 28). ПКА доминирующая, симптом-ответственная. В средней трети ПКА окклюзирована (TIMI 0) (Рисунок 29). Проведена проводниковая реваскуляризация ПКА и реклассификация тромбоза (Рисунок 30). Определяется окклюзирующий массивный тромбоз ПКА (TTG 5), кровотоков TIMI 0-1. С целью восстановления кровотока в ИОА была осуществлена МВА катетером Export 6 Fr. После нескольких пассажей катетера были извлечены крупные массы тромба. Кровоток TIMI 1-2. В последующем была выполнена баллонная ангиопластика баллонным катетером небольшого диаметра на протяжении (катетер SAPPHIRE 2,0x15 mm)

(Рисунок 31), после чего удалось восстановить кровоток до уровня ТІМІ 3 (Рисунок 32). Начата инфузия эптифибатида. В качестве антикоагулянта также использовали непрерывное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг.

Контрольная ангиография через 10-20-30 мин: коронарный кровоток ТІМІ 3. Целевое значение АСТ по окончании процедуры - 350 секунд. На ЭКГ: резольюция сегмента ST $\geq 70\%$, жалоб ангинозного характера нет. От имплантации стента при текущем вмешательстве было решено отказаться.

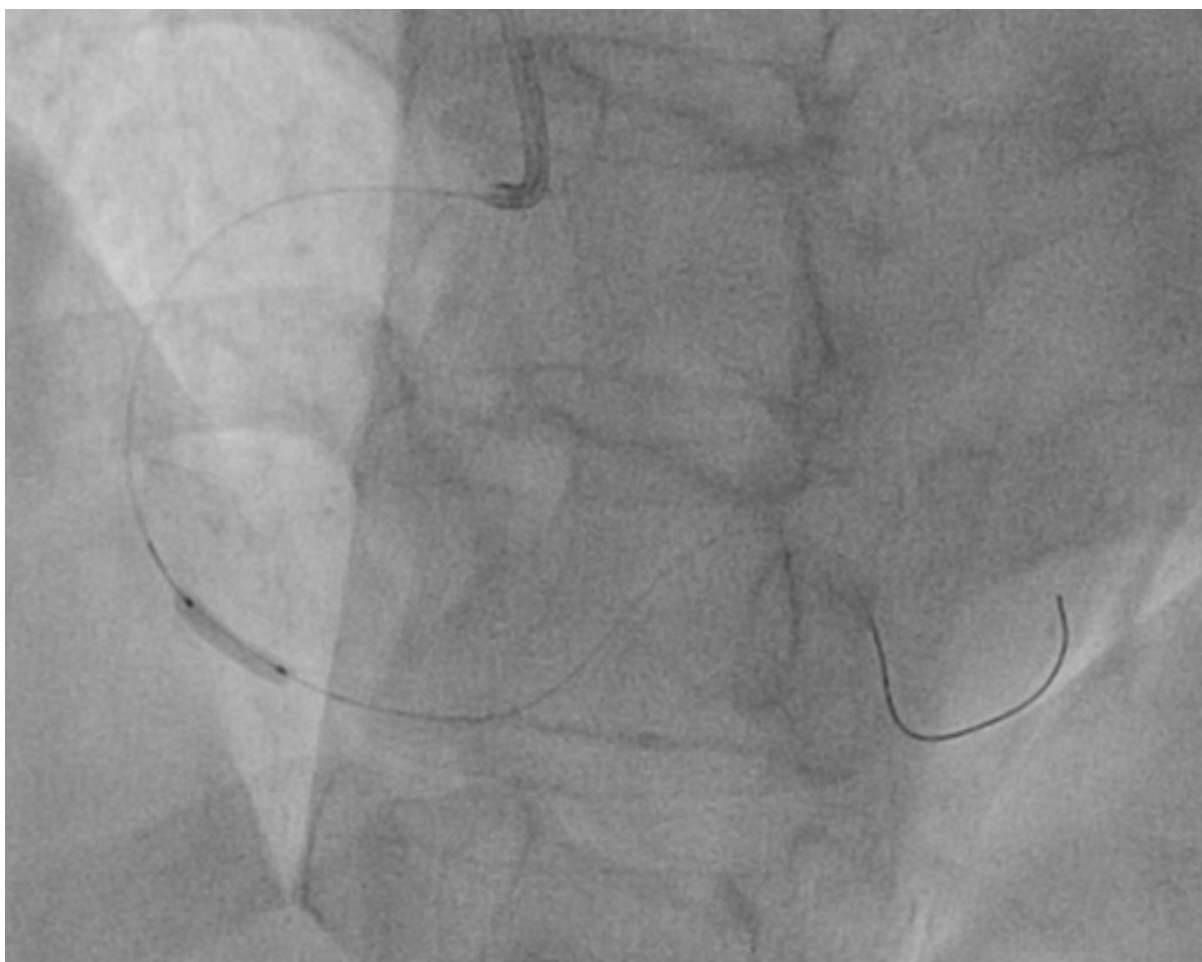


Рисунок 31 - Проведение баллонной ангиопластики баллонным катетером катетер 2,0x15 мм.



Рисунок 32 - Кровоток ТІМІ 3 в эктазированной ПКА

В отделении реанимации продолжен прием медикаментозной терапии в рекомендованной дозировке. При последующем проведении КАГ через 7 суток отмечается положительная динамика: регрессия коронарного тромбоза до уровня TTG 1, коронарный кровоток ТІМІ 3 (Рисунок 33). В связи с наличием кровотока ТІМІ 3, миокардиальной перфузии MBG 3 при отсутствии значимости остаточного стеноза (<50%) было решено имплантацию стента не производить.

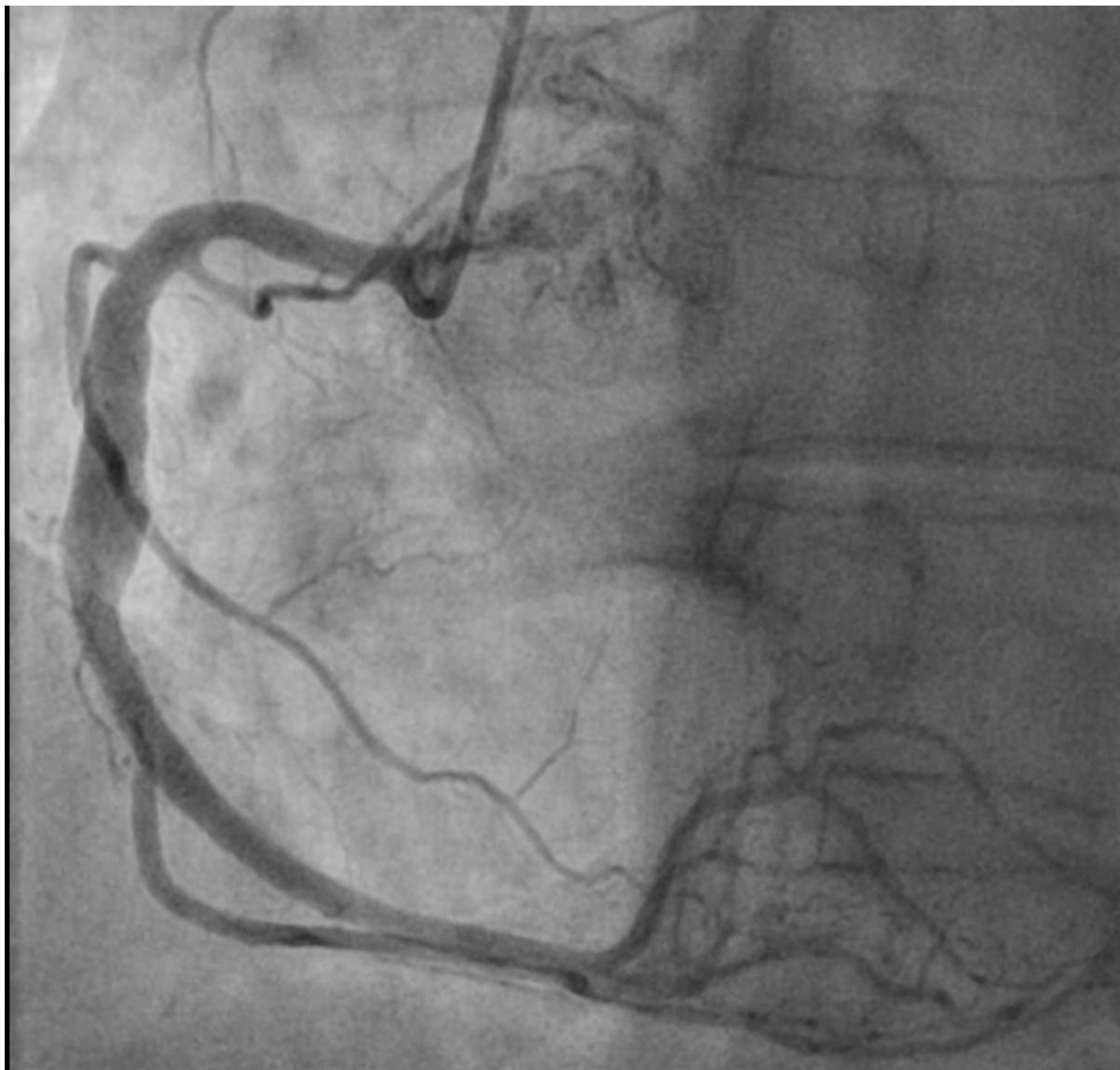


Рисунок 33 - Контрольное исследование через 7 суток. Полная регрессия коронарного тромбоза, отсутствие остаточного стеноза

Продолжена проводимая терапия: ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут в сочетании со стандартной дозой тикагрелора – 180 мг/сут, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины. До выписки из стационара пациенту проведено ЭхоКГ: КДО - 118 мл, КСО - 62 мл, ФВ – 46%. Отмечается гипокинез нижней стенки ЛЖ. Пациент не переносил неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или клинически значимых кровотечений в течение госпитального периода. Пациент выписан на 9-е сутки.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Отсроченное коронарное вмешательство - это относительно новая стратегия эндоваскулярного вмешательства, которая в более ранних публикациях продемонстрировала эффективность в улучшении постинтервенционного состояния эпикардального коронарного кровотока по шкале TIMI, в том числе при анализе перфузии миокарда по шкале MBG. В недавно опубликованном мета-анализе [13] объединены результаты 17 исследований с общей выборкой в 3505 пациентов. Согласно результатам данного исследования установлено, что среди исследований пациентов с ИМпST и изначально массивным тромбозом инфаркт-ответственной артерией ($TTG \geq 3$) определяется достоверное снижение вероятности MACE при сравнении данных между группами НСКА и ОКВ, с преимуществом в группе отсроченного вмешательства (ОШ: 1,83, 95% ДИ: 1,28-2,62; $p = 0,0009$). Известно, что при ЭКА повышен риск тромбообразования, в том числе при ИМпST, что послужило причиной проведения собственного исследования, в котором проводилась оценка эффективности данного метода двухэтапной реваскуляризации в резорбции коронарного тромбоза, профилактики синдрома «невосстановленного коронарного кровотока». Кроме того, в современной мировой литературе крайне мало исследований, посвященных терапии пациентов с ИМпST в бассейне эктазированной коронарной артерии, среди которых нет исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения стратегии ОКВ у данных пациентов.

В данном исследовании было продемонстрировано, что стратегия двухэтапной реваскуляризации приводит не только к улучшению ангиографических точек после вмешательства, к более полному регрессу коронарного тромбоза и к улучшению перфузии микроциркуляторного русла, но и к снижению вероятности развития клинических событий, в частности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализации по поводу ХСН. Однако подобных статистически значимых закономерностей при анализе клинических событий в подгруппе без имплантации стента обнаружено не было,

различие определяется лишь на уровне тенденции ($p=0,1$). При этом, поскольку подавляющему большинству пациентов группы ОКВ стент имплантирован не был (83,3%), подгруппа ОКВ без имплантации стента оказала существенное влияние на снижение совокупного клинического риска между группами ОКВ и НСКА.

Согласно нашим результатам, наиболее часто эктазированной ИОА являлась ПКА - 62,5%. Это согласуется с многочисленными данными литературы, согласно которым ПКА предрасположена к развитию эктазии. В крупном мета-анализе было продемонстрировано, что среди пациентов с ЭКА ПКА статистически значимо чаще является инфаркт-ответственной ($p=0,02$) [109]. Кроме того, эктазированная ПКА является сильным и независимым предиктором развития «невосстановленного коронарного кровотока» у пациентов с ИМпСТ [6]. Вероятнее всего, это объясняется в первую очередь структурными отличиями ПКА от ЛКА. Левая коронарная артерия, в отличие от правой коронарной артерии, имеет больше эластических структур, меньшую толщину адвентиции, и по морфологии более приближена к аорте, что подразумевает более эластичную структуру [98, 99]. Правая коронарная артерия имеет сравнительно более тонкую стенку, по сравнению с ЛКА. Кроме того, ПКА чаще имеет диаметр ИОА более 4 мм [95]. Согласно данным собственного исследования, развитие ИМпСТ в бассейне эктазированной ПКА имеет определенные особенности. Так в предсказательной модели, прогнозирующей вероятность развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наличие диффузной дилатации ПКА при отсутствии атеросклеротического поражения других коронарных артерий ассоциировано с увеличением риска развития комбинированной конечной точки. Согласно регрессионным коэффициентам, применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства способно нивелировать этот риск, следовательно, стратегию ОКВ можно считать перспективной у этих пациентов. При анализе других факторов, влияющих на развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, было установлено, что независимыми предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий являются увеличение уровня КФК-МВ при госпитализации, что напрямую связано со выраженностью

ишемического повреждения сердечной мышцы, а также увеличение КДО ЛЖ, что отражает развитие диастолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, предикторами, которые увеличивают вероятность развития МАСЕ, являются увеличение уровня лейкоцитов, поражение ≥ 3 коронарных артерий, поражение более ≥ 3 коронарных артерий, а также наличие ≥ 3 типа эктазии по Markis в ПКА при однососудистом поражении коронарных артерий. В свою очередь, применение стратегии ОКВ, блокаторов кальциевых каналов, увеличение уровня эритроцитов и тромбоцитов, а также ≥ 3 тип эктазии по Markis снижают вероятность МАСЕ. Предполагается достаточно низкая вероятность развития МАСЕ в отдаленном периоде при эндоваскулярном лечении ≥ 3 типа эктазии по Markis, в том числе при немедленной имплантации стента. Предполагается перспективным применение стратегии двухэтапной реваскуляризации при наличии изолированного поражения симптом-ответственной эктазированной правой коронарной артерии при ИМпСТ.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что в отдаленном периоде применение стратегии ОКВ у пациентов с ИМпСТ и эктазией ИОА способствует значимому снижению МАСЕ, а также к снижению госпитализации по поводу ХСН. Эти результаты соотносятся с данными других исследований. Согласно мета-анализу 2017 года применение стратегии ОКВ у пациентов с ИМпСТ приводило к незначимому снижению риска МАСЕ, преимущественно за счет снижения вероятности госпитализации по поводу ХСН, однако демонстрируется тенденция к значимости ($p=0,11$) [188].

Кроме того, было установлено, что применение ингибиторов АПФ способствует значимому снижению госпитализации по поводу ХСН. Подобные свойства на уровне статистической тенденции были также продемонстрированы при применении блокаторов кальциевых каналов. В предсказательной модели развития комбинированной конечной точки применение блокаторов кальциевых каналов также ассоциировано с снижением риска развития МАСЕ при коррекции на другие факторы. Положительный эффект от приема блокаторов кальциевых каналов связан со снижением спазма коронарной артерии, в том числе на уровне микроциркуляторного русла, что представляется эффективным у пациентов с

эктазированной ИОА, в связи с тем, что ЭКА имеют некоторую предрасположенность к развитию спазма [131, 142]. Кроме того, как было убедительно показано в рандомизированном исследовании с общей выборкой в 9780 пациентов, применение дилтиазема у пациентов с ЭКА приводит к развитию выраженного терапевтического эффекта при феномене «невосстановленного коронарного кровотока», к улучшению кровотока по шкале TIMI ($p < 0,001$), TFC ($p < 0,001$), перфузии миокарда по шкале MBG ($p = 0,02$) [143].

Ранее в научных публикациях высказывалась идея о целесообразности применения варфарина или ПОАК у пациентов с ЭКА и ОКС, поскольку данная указанная антикоагулянтная терапия может способствовать улучшению кровотока в сосудах микроциркуляции миокарда и снизить риск тромбоза ЭКА. Впоследствии в одном из исследований продемонстрирован эффект в снижении риска развития повторного ИМ в отдаленном периоде ($p = 0,035$) [130]. В нашем исследовании получены схожие данные. В группе, которая принимала ПОАК, не было зафиксировано ни одного случая госпитализации по поводу ХСН, хотя закономерность и не была статистически значима. Наиболее вероятно это связано с малым количеством пациентов, которые принимали ПОАК ($n = 7$) или варфарин ($n = 0$).

Разработанная модель, предсказывающая наличие эктазии инфаркт-ответственной артерии при ИМпСТ, позволяет оценить скорректированные факторы риска, ассоциированные с развитием такого изменения сосудистой стенки. В данном исследовании увеличение возраста пациента ассоциируется с увеличением риска наличия эктазии, являясь при этом независимым предиктором наличия ЭКА при ИМпСТ. Это подтверждается данными литературы, согласно которым именно атеросклероз является основной причиной развития эктазии в взрослом возрасте [23]. В свою очередь, в группе пациентов с ЭКА наличие сахарного диабета было менее распространено (18,8%) по сравнению с контрольной группой (26,3%). Согласно значению скорректированного отношения шансов: 0,52- наличие сахарного диабета снижает шанс наличия эктазии ИОА в 2 раза. Согласно данным мировой литературы, в основе этого может лежать тот факт,

что развитие сахарного диабета приводит к снижению уровня активности матриксных металлопротеиназ в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, а также к снижению эндотелиальной дилатации, опосредованной через NO, что ведет к снижению выраженности факторов, приводящих к развитию эктазии [64, 83].

Не вызывает сомнений тот факт, что у пациентов с ЭКА имеются определенные особенности, связанные с форменными элементами крови. В первую очередь у пациентов с ЭКА определяются более высокие значения количества эритроцитов, что является независимым предиктором наличия ЭКА, а также более высокое значение среднего объема эритроцитов, что согласуется с данными литературы [37].

С другой стороны, у пациентов с ЭКА фиксируются более низкие значения билирубина, что становится значимым при коррекции на другие факторы ($p=0,006$). Ранее уже были описаны схожие изменения у пациентов с ЭКА [189]. Предполагается, что общий билирубин способен проявлять антиоксидантные свойства, приводя к ингибированию липидного окисления, а также к снижению воспаления в сосудистой стенке и развития атеросклероза [190-193]. К настоящему моменту описана ассоциация между высоким уровнем билирубина и снижением влияния факторов риска ИБС [194,195]. Таким образом, предполагается, что уменьшение уровня билирубина, несмотря на увеличение уровня эритроцитов, характерно для пациентов с эктазией ИОА в связи с влиянием компенсаторных механизмов. В подтверждение этому было показано, что высокий уровень билирубина способствует поддержке перфузии микроциркуляторного русла миокарда [196].

Следует отметить, что увеличение уровня гемоглобина также является предиктором наличия ЭКА. Однако при коррекции на количество эритроцитов уровень гемоглобина не улучшал предсказательную эффективность, почему и не был учтен в модели. Характерные изменения, присущие пациентам с эктазией ИОА, также фиксируются при анализе морфологии тромбоцитов. Независимым предиктором наличия эктазии ИОА является увеличение среднего объема тромбоцита и увеличение коэффициента крупных тромбоцитов, что согласуется с

ранее опубликованными данными. В крупном исследовании 2018 года было обнаружено, что повышение уровня среднего объема тромбоцитов приводит к увеличению шанса смерти у пациентов с ЭКА при ОКС [126].

Вполне предсказуемо, что уровень холестерина и ЛПНП также являются независимыми предикторами наличия эктазии КА, поскольку в большинстве случаев атеросклероз является этиологической причиной ЭКА. В исследовании продемонстрировано, что увеличение уровня ЛПНП приводит к увеличению риска наличия эктазии ИОА, в то время как увеличение уровня общего холестерина, наоборот, уменьшает шанс наличия эктазии ИОА.

Поскольку у пациентов с ЭКА наблюдается деструкция мышечного каркаса коронарной артерии и, согласно данным литературы, у таких пациентов повышена концентрация структурных компонентов межклеточного матрикса, таких как, например, С-концевой пропептид проколлагена I типа, С-концевой пропептид проколлагена III типа, у пациентов с ЭКА также наблюдается снижение уровня общего белка сыворотки крови [60]. Это, вероятно, связано с повышенным уровнем не только деструкции, но и синтеза белковых структур, что тем самым ведет к повышенному расходу общего белка сыворотки крови.

В текущем исследовании активированное частичное тромбопластиновое время было увеличено у пациентов с эктазией ИОА, что предполагает значимые изменения в состоянии коагуляции. Согласно данным, у пациентов с ЭКА преимущественно наблюдаются изменения не коагуляционного гемостаза, а процесса фибринолиза, что предрасполагает к развитию массивного тромбоза и увеличивает риск инфаркта миокарда [197].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии в 80% случаев определяется массивный коронарный тромбоз TTG 3-5, в 63% случаев инфаркт-ответственная артерия была ПКА. Общий процент эктазии коронарных артерий среди пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составил 1,5%.
2. Отсроченное коронарное вмешательство у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии увеличивает шанс достижения кровотока TIMI 3 и перфузии MBG 2–3 в 6 раз (ДИ: 1,6-22,5; $p=0,005$) по сравнению с стандартным методом немедленного стентирования коронарных артерий.
3. Применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии приводит к снижению вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде ($p=0,047$).
4. Использование ингибиторов АПФ у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии приводит к снижению вероятности госпитализации по поводу ХСН в отдаленном периоде ($p=0,044$).
5. На основании разработанной прогностической модели определены предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии. Было установлено, что независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий являются повышение уровня КФК-МВ и значения КДО при госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии приводит к увеличению частоты достижения оптимальной реперфузии миокарда при оценке ангиографических критериев (кровоток по шкале TIMI, перфузию миокарда по шкале MBG), а также электрокардиографического критерия (резолуция сегмента ST \geq 70%), улучшает выживаемость без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде преимущественно за счет снижения госпитализации по поводу ХСН. Было показано, что применение ингибиторов АПФ приводят к улучшению выживаемости без госпитализации по поводу ХСН в отдаленном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стратегию отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии следует использовать в тех случаях, когда удастся без имплантации стента достичь устойчивого кровотока TIMI 3, фиксируемого на сериях (не менее 3х) контрольных ангиографических съемок с интервалом в 10 мин.
2. Применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии не должно быть рекомендовано пациентам, у которых не удастся достичь стабильного коронарного кровотока TIMI 3 без имплантации стента, а также при немассивном коронарном тромбозе (TTG 0-2).
3. Применение стратегии отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии должно сопровождаться многокомпонентной фармакологической терапией, включая антиагрегантную и антикоагулянтную терапию (аспирин, клопидогрел или прасугрел или тикагрелор, нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, ингибиторы Gr IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан)).
4. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и эктазией инфаркт-ответственной артерии предполагает проведение контрольного ангиографического исследования, которое следует проводить через 5-6 суток от первичной коронарографии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКШ - аортокоронарное шунтирование

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АСТ - аспаратаминотрансфераза

АТ - антикоагулянтная терапия

АХЭ - ацетилхолинэстераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БА - баллонная ангиопластика

БРА - блокаторы рецептора ангиотензина II

ВСС - внезапная сердечная смерть

ВСУЗИ - внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ВТК - ветвь тупого края

ГБ - гипертоническая болезнь

ГБУЗ МО - государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области

ДААТ - двойная антиагрегантная терапия

ДИ - доверительный интервал

ЕМИАС - Единая медицинская информационно-аналитическая система

иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИК ТЛТ - интракоронарная тромболитическая терапия

ИМБОКА - инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

ИМбпST - инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ИМпST - инфаркт миокарда со подъемом сегмента ST

ИМТ - индекс массы тела

ИОА - инфаркт-ответственная артерия

КА - коронарная артерия

КАГ - коронарография

КДО - конечно-диастолический объем

КСО - конечно-систолический объем

КТ-КАГ - компьютерная томография-коронарография

КФК - креатинфосфокиназа

КФК-МВ - креатинфосфокиназа МВ

ЛЖ - левый желудочек

ЛКА - левая коронарная артерия

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МВА - мануальная вакуумная тромбаспирация

ММП - матриксные металлопротеиназы

МНО - международное нормализованное отношение

неИОА - не инфаркт-ответственная артерия

НПЦ ИК - Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

НСКА - немедленное стентирование коронарных артерий

ОВ - огибающая ветвь

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОКВ - отсроченное коронарное вмешательство

ОКС - острый коронарный синдром

ОКТ - оптическая когерентная томография

ОСКА- отсроченное стентирование коронарных артерий

ОШ - отношение шансов

ПВ - промежуточная ветвь

ПКА - правая коронарная артерия

ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь

ПОАК - прямые оральные антикоагулянты

ПТВ - протромбиновое время

РКВ - рентгенконтрастное вещество

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД - сахарный диабет

СКА - серповидно-клеточная анемия

СЛП - стент с лекарственным покрытием

СРБ - С-реактивный белок

ТЛТ - тромболитическая терапия

ФВ - фракция выброса

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЭКА - эктазия коронарной артерии

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиографическое исследование

АСТ - activated clotting time (активированное времени свертывания)

AOR - adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов)

COR - crude odds ratio (грубое отношение шансов)

GP IIb/IIIa - glycoprotein IIb/IIIa (гликопротеин IIb/IIIa)

HbS - hemoglobin S (гемоглобин S)

M±SD - mean±standard deviation (среднее±стандартное отклонение)

МАСЕ - Major Adverse Cardiovascular Events (неблагоприятные сердечно-сосудистые события)

MBG - Myocardial Blush Grade (шкала микрососудистой перфузии миокарда)

Me - mediana (медиана)

NO - nitric oxide (оксид азота)

OR - odds ratio (отношение шансов)

(Q1; Q3) - interquartile range (межквартильный интервал)

P-LCR - platelet large cell ratio (коэффициент крупных тромбоцитов)

QCA - quantitative coronary angiography (количественная коронарная ангиография)

RDW-CV - red blood cell distribution width-coefficient of variation (коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов)

RDW-SD - red blood cell distribution width-standard deviation (стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов)

ROC - receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

TFC - TIMI frame count (число кадров TIMI)

TIMI - thrombolysis in myocardial infarction flow (шкала антеградной перфузии коронарной артерии)

TMPG - TIMI myocardial perfusion grade (шкала миокардиальной перфузии TIMI)

TTG - TIMI thrombus grade score (классификация внутрикоронарного тромбоза)

TTR - time in therapeutic range (время нахождения в целевом терапевтическом диапазоне)

TVR - target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J.Coughlan [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2024. – Vol. 13. – № 1. – P. 55-161.
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.В. Аверков, Д.В. Дупляков, М.Ю. Гиляров [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 251-310.
3. Mavrogeni, S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment / S. Mavrogeni // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 51. – № 2. – P. 158-163.
4. Aneurysmal coronary artery disease / P.S. Swaye, L.D. Fisher, P.A. Litwin [et al.] // *Circulation*. – 1983. – Vol. 67. – № 1. – P. 134-138.
5. Recurrent thrombosis in a case of coronary ectasia with large thrombus burden successfully treated by adjunctive warfarin therapy / H.H. Lee, T.H. Lin, H.M Su [et al.] // *Acta Cardiologica Sinica*. – 2013. – Vol. 29. – № 5. – P. 462-466.
6. Coronary artery ectasia, an independent predictor of no-reflow after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction / H.C. Schram, V.V. Hemradj, R.S. Hermanides [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 265. – № 15. – P. 12-17.
7. A risk score for noreflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention / J.W. Wang, Z.Q. Zhoud, Y.D. Chen [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2015. – Vol. 38. – № 4. – P. 208-215.
8. 5-Year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction / G. Ndrepepa, K. Tiroch, M. Fusaro [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – №21. – P. 2383-2389.
9. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no-or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI) / D.

Carrick, K.G. Oldroyd, M. McEntegart [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63. – № 20. – P. 2088-2098.

10. Delayed Stenting Compared with Immediate Stenting in Patients with ST–Segment Elevation Myocardial Infarction / M.A. Bouraghda, A. Bouzid, S. Benghezal [et al.] // Annals of Cardiology and Vascular Medicine. – 2021. – Vol. 4. – № 2. – P. 1053.

11. The outcomes in STEMI patients with high thrombus burden treated by deferred versus immediate stent implantation in primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study / D. Luo, X. Hu, S. Sun [et al.] // Annals of translational medicine. – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 573.

12. Deferred vs immediate stenting in ST elevation myocardial infarction: potential interest in selected patients / B. Harbaoui, P.Y. Courand, C. Besnard [et al.] // La Presse Medicale. – 2015. – Vol. 44. – № 11. – P. e331-e339.

13. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST–elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden / D. Ke, W. Zhong, L. Fan [et al.] // Coronary artery disease. – 2012. – Vol. 23. – № 7. – P. 497-506.

14. Госпитальные результаты отсроченного эндоваскулярного лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента st, обусловленным массивной тромботической нагрузкой и эктазией инфаркт–ответственной коронарной артерии / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 40-49.

15. Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50. – № 2. – С. 77-93.

16. Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт–ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена «slow/no–reflow» / А.В. Азаров, С.П. Семитко, А.С. Журавлев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 6-13.

17. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow / А.С. Журавлев, А.В. Азаров, С.П. Семитко [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 2. – С. 99-105.
18. Азаров, А. В. Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Азаров, А.С. Журавлев, С.П. Семитко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 103-108.
19. Прогнозирование развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-ответственной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / А. В. Азаров, А. С. Журавлев, М. Г. Глезер [и др.] // Кардиология. – 2023. – Т. 63. – № 1. – С. 36-41.
20. A rare case of acute myocardial infarction with multivessel coronary artery ectasia successfully treated with percutaneous coronary intervention and systemic thrombolysis / T. Kuno, Y. Numasawa, K. Sugiyama [et al.] // Internal Medicine. – 2015. – Vol. 54. – № 9. – P. 1057-1062.
21. Coronary artery aneurysms and ectasia: role of coronary Ct angiography / M. Díaz-Zamudio, U. Bacilio-Pérez, M.C. Herrera-Zarza [et al.] // Radiographics. – 2009. – Vol. 29. – № 7. – P. 1939-1954.
22. Management of coronary artery aneurysms / A. Kawsara, I.J. Núñez Gil, F. Alqahtani [et al.] // JACC: Cardiovascular interventions. – 2018. – Vol. 11. – № 13. – P. 1211-1223.
23. The natural history of aneurysmal coronary artery disease / V.P. Demopoulos, C.D. Olympios, C.N. Fakiolas [et al.] // Heart. – 1997. – Vol. 78. – № 2. – P. 136-141.
24. Prevalence and long-term outcomes of patients with coronary artery ectasia presenting with acute myocardial infarction / X. Wang, J.M. Montero-Cabezas, A. Mandurino-Mirizzi [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 156. – P. 9-15.

25. Primary PCI for the treatment of ectatic infarct-related coronary artery / A. Campanile, F.B. Sozzi, D. Consonni [et al] // *Minerva Cardioangiologica*. – 2014. – Vol. 62. – № 4. – P. 327-333.
26. Characteristics and outcomes of patients with coronary artery ectasia presenting with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / A.H. Djohan, J. Chiu, C.H. Sia [et al] // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2022. – Vol. 40. – P. 82-89.
27. Outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction caused by ectatic infarct related arteries / V.B. Shanmugam, P.J. Psaltis, D.T. Wong [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2017. – Vol. 26. – № 10. – P.1059-1068.
28. Morgagnl, J.B. The seats and causes of diseases investigated by anatomy. // J.B. Morgagnl – Venice: Ex typographia Remondiniana, 1761. – Vol. 2. – № 27.
29. Bourgon, A. *Bibliotheca Medica*. – 1812. – Vol. 37. – № 183.
30. Björk, L. Ectasia of the coronary arteries / L. Björk // *Radiology*. – 1966. – Vol. 87. – № 1. – P. 33-34.
31. Clinical significance of coronary artery ectasia / J.E. Markis, C.D. Joffe, P.F. Cohn [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1976. – Vol. 37. – P. 217-222.
32. Coronary artery ectasia – a variant of occlusive coronary arteriosclerosis / R.H. Swanton, M.L. Thomas, D.J. Coltart [et al.] // *British Heart Journal*. – 1978. – Vol. 40. – P. 393-400.
33. Hartnell, G.G. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients / G.G. Hartnell, B.M. Parnell, R.B. Pridie // *British Heart Journal*. – 1985. – Vol. 54. – P. 392-95.
34. Yetkin, E. Novel insights into an old controversy: Is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? / E. Yetkin, J. Waltenberger // *Clinical Research in Cardiology*. – 2007. – Vol. 96. – P. 331-339.
35. From atherosclerotic coronary ectasia to aneurysm: A case report and literature review / G. Plehn, M. van Bracht, C. Zuehlke [et al.] // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2006. – Vol. 22. – P. 311-316.

36. Coronary artery aneurysm differs from coronary artery ectasia: Angiographic characteristics and cardiovascular risk factor analysis in patients referred for coronary angiography / Y. Luo, J. Tang, X. Liu [et al.] // *Angiology*. – 2017. – Vol. 68. – P. 823-830.
37. Low high-density lipoprotein cholesterol predisposes to coronary artery ectasia / J. Jafari, A. Daum, J.A. Hamed [et al.] // *Biomedicines*. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 79.
38. Detection of coronary artery lesions and myocardial necrosis by magnetic resonance in systemic necrotizing vasculitides / S. Mavrogeni, M.N. Manoussakis, T.C. Karagiorga [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2009. – Vol. 61. – № 8. – P. 1121-1129.
39. Ellis, R. Calcified coronary artery aneurysms / R. Ellis, R.J. Kurth // *The Journal of the American Medical Association*. – 1968. – Vol. 203. – № 1. – P. 51-53.
40. Ruiz-Morales, J.M. Coronary artery ectasia prevalence and clinical characteristics: Experience from a single medical center / J.M. Ruiz-Morales, O. González-Chon, S.M. García-López // *Médica Sur*. – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 208-213.
41. Loring, W.E. Multiple arteriosclerosis aneurysms of coronary arteries / W.E. Loring // *AMA Archives of Pathology*. – 1955. – Vol. 59. – № 4. – P. 449-452.
42. Anabtawi, I.N. Arteriosclerotic aneurysms of the coronary arteries / I.N. Anabtawi, J.A. de Leon // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1974. – Vol. 68. – № 2. – P. 226-228.
43. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms («dilated coronopathy») / D. Krüger, U. Stierle, G. Herrmann [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34. – № 5. – P. 1461-1470.
44. Ali, L. Coronary artery ectasia: Prevalence and clinical characteristics: Experience from a single cardiac center / L. Ali, N. Asghar, M. Yasir // *The Professional Medical Journal*. – 2017. – Vol. 24. – № 4. – P. 545-553.
45. Frequency, associated risk factors and angiographical classification of coronary artery ectasia (CAE) and coronary artery aneurysm (CAA) in ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) / W. Raja, S. Khan, N. Khan [et al.] // *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. – 2019. – Vol. 69. – P. 359-364.

46. Risk factors and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery ectasia presented with ST elevation myocardial infarction / C. Dattoli–Garcia, J.C. Gonzalez–Gutierrez, C. Jackson–Pedroza [et al.] // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 95.
47. Risk factors and outcomes in patients with ectatic infarct–related artery who underwent primary percutaneous coronary intervention after ST elevated myocardial infarction / G. Ipek, B. Gungor, M.B. Karatas [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2016. – Vol. 88. – № 5. – P. 748-753.
48. Coronary flow improvement following unsuccessful primary percutaneous coronary intervention in ST–elevation myocardial infarction with diffuse ectatic coronary artery / T. Fujii, K. Sakai, M. Kimura [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2017. – Vol. 6. – № 7. – P. 623-631.
49. Coronary artery ectasia: Review of the non–atherosclerotic molecular and pathophysiologic concepts / G.H. Richards, K.L. Hong, M.Y. Henein [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 9. – P. 5195.
50. Coronary artery ectasia: Prevalence, angiographic characteristics and clinical outcome / N.A. Willner, S. Ehrenberg, A. Musallam [et al.] // *Open Heart*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. e001096.
51. Roberts, W.C. Natural history, clinical consequences, and morphologic features of coronary arterial aneurysms in adults / W.C. Roberts // *The American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 108. – № 6. – P. 814-821.
52. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature / A.S. Daoud, D. Pankin, H. Tulgan [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1963. – Vol. 11. – P. 228-237.
53. Eyuboglu, M. Coronary artery ectasia in the pathophysiology of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries / M. Eyuboglu, C. Eyuboglu // *The American Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 171. – P. 28-31.
54. Coronary artery aneurysms: Study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis / B. Befeler, M.J. Aranda, A. Embi [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 1977. – Vol. 62. – P. 597-607.

55. Acquired coronary arterial aneurysms: An autopsy study of 52 patients / R. Virmani, M. Robinowitz, J.B. Atkinson [et al.] // *Human Pathology*. – 1986. – Vol. 17. – P. 575-583.
56. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circulation Research*. – 2003. – Vol. 92. – P. 827-839.
57. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: Their relationship to severity of coronary artery ectasia / A. Dogan, N. Tuzun, Y. Turker [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2008. – Vol. 19. – № 8. – P. 559-563.
58. Matrix metalloproteinase-9 (MMP9) and high sensitivity C-Reactive protein (hs-CRP) in coronary artery ectasia / W. Ammar, M. Kappary, Y. Baghdady [et al.] // *The Egyptian Heart Journal*. – 2013. – Vol. 65. – № 4. – P. 289-293.
59. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease / N. Lamblin, C. Bauters, X. Hermant [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 40. – P. 43-48.
60. Extracellular matrix turnover in coronary artery ectasia patients / R. Liu, L. Chen, W. Wu [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2016. – Vol. 31. – P. 351-359.
61. Holsinger, D.R. The heart in periarteritis nodosa / D.R. Holsinger, P.J. Osmundson, J.E. Edwards // *Circulation*. – 1962. – Vol. 25. – P. 610-618.
62. Inflammatory biomarkers in coronary artery ectasia: A systematic review and meta-analysis / D.A. Vrachatis, K.A. Papathanasiou, D. Kazantzis [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. 1026.
63. Coronary artery ectasia as an autoimmune disease paradigm in a cross-sectional case-control study / G. Chalikias, C. Tsigalou, D. Stakos [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 205. – P. 63-68.
64. Sorrell, V. Origins of coronary artery ectasia / V. Sorrell, M. Davis, A. Bove // *The Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – № 8995. – P. 136-137.
65. Coronary artery ectasia / P. Patel, R. Shrivastava, R. Patel [et al.] // *Indian Journal of Clinical Cardiology*. – 2023. – Vol. 4. – № 1. – P. 30-38.

66. Big endothelin-1 level is a useful marker for predicting the presence of isolated coronary artery ectasia / Y. Wang, Y. Zhang, C.G. Zhu [et al.] // *Biomarkers*. – 2017. – Vol. 22. – № 3. – P. 331-336.
67. Plasma Big Endothelin-1 level predicted 5-year major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery ectasia / Z. Cai, H. Wang, S. Yuan [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – № 768431.
68. Clinical and laboratory predictors of isolated coronary artery ectasia in patients with chronic coronary syndromes / K.S. Mahmoud, E.A. Abdalnaem, T.Y. Ali [et al.] // *Inflammation*. – 2023. – Vol. 34. – № 3. – P. 78-82.
69. Coronary spasm in patients with coronary ectasia / H. Suzuki, Y. Takeyama, Y. Hamazaki [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. – 1994. – Vol. 32. – № 1. – P. 1-7.
70. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – № 5789. – P. 373-376.
71. Doyle, M.P. Acetylcholine induces conducted vasodilation by nitric oxide-dependent and-independent mechanisms / M.P. Doyle, B.R. Duling // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1997. – Vol. 272. – № 3. – P. 1364-1371.
72. Coronary artery ectasia: Remains a clinical dilemma / U. Boles, P. Eriksson, Y. Zhao [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2010. – Vol. 21. – P. 318-320.
73. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users / A. Satran, B.A. Bart, C.R. Henry [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2424-2429.
74. Blood rheology abnormalities and vascular cell adhesion mechanisms in sickle cell trait carriers during exercise / P. Connes, O. Hue, J. Tripette [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2008. – Vol. 39. – P. 179-184.
75. Exercise in sickle cell anemia: Effect on inflammatory and vasoactive mediators / P. Barbeau, K.F. Woods, L.T. Ramsey [et al.] // *Endothelium*. – 2001. – Vol. 8. – P. 147-155.

76. Mild haemorheological changes induced by a moderate endurance exercise in patients with sickle cell anaemia / E. Balayssac–Siransy, P. Connes, N. Tuo [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2011. – Vol. 154. – P. 398-407.
77. Coronary artery dilation in sickle cell disease / G.T. Nicholson, D.T. Hsu, S.D. Colan [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2011. – Vol. 159. – P. 789-794.
78. Gerry, J.L. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia / J.L. Gerry, B.H. Bulkley, G.M. Hutchins // *American Journal of Cardiology*. – 1978. – Vol. 42. – P. 211-216.
79. Liem, R.I. Effect of red cell exchange transfusion on plasma levels of inflammatory mediators in sickle cell patients with acute chest syndrome / R.I. Liem, M.R. O’Gorman, D.L. Brown // *American Journal of Hematology*. – 2004. – Vol. 76. – P. 19-25.
80. Effects of progressive and maximal exercise on plasma levels of adhesion molecules in athletes with sickle cell trait with or without alpha–thalassemia / G. Monchanin, L.D. Serpero, P. Connes [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 102. – P. 169-173.
81. Plasma levels of adhesion molecules ICAM–1 and VCAM–1 in athletes with sickle cell trait with or without alpha–thalassemia during endurance exercise and recovery / G. Monchanin, L.D. Serpero, P. Connes [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2008. – Vol. 40. – P. 89-97.
82. Cell–free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle–cell disease / C.D. Reiter, X. Wang, J.E. Tanus–Santos [et al.] // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8. – P. 1383-1389.
83. Glycation cross–links inhibit matrix metalloproteinase–2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice / M. Kuzuya, T. Asai, S. Kanda [et al.] // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44. – P. 433-436.
84. Coronary artery aneurysms after drug–eluting stent implantation / J. Aoki, A. Kirtane, M.B. Leon [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions*. – 2008. – Vol. 1. – P. 14-21.

85. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans / J.A. Condado, R. Waksman, O. Gurdiel [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 727-732.
86. Wire bias, insufficient differential sanding, and orbital atherectomy-induced coronary pseudoaneurysm / T. Hayashi, Y. Tanaka, K. Shishido [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2018. – Vol. 11. – № 10. – P. e007003.
87. Coronary aneurysms after drug-eluting stent implantation: Clinical, angiographic, and intravascular ultrasound findings / F. Alfonso, M.J. Pérez-Vizcayno, M. Ruiz [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – P. 2053-2060.
88. Relation of deep arterial resection and coronary artery aneurysms after directional coronary atherectomy / M.R. Bell, K.N. Garratt, J.F. Bresnahan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 20. – P. 1474-1481.
89. Pathology of drug-eluting stents in humans: Delayed healing and late thrombotic risk / M. Joner, A.V. Finn, A. Farb [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – № 1. – P. 193-202.
90. Development of coronary aneurysm after drug-eluting stent implantation / A.A. Bavry, J.H. Chiu, B.K. Jefferson [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 146. – P. 230-232.
91. Drug-eluting coronary stents: Insights from preclinical and pathology studies / S. Torii, H. Jinnouchi, A. Sakamoto [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 37-51.
92. Managing bioabsorbable vascular scaffold failure: Combined scaffold restenosis and late-acquired coronary aneurysm treated with self-expandable stent / A. La Manna, A. Mangiameli, D. Capodanno [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 31. – P. 691.e1-691.e3
93. New-onset coronary aneurism and late-acquired incomplete scaffold apposition after full polymer jacket of a chronic total occlusion with bioresorbable scaffolds / G. Gargiulo, A. Mangiameli, F. Granata [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions*. – 2015. – Vol. 8. – № 3. – P. e41-e43.

94. Varghese, S. Coronary artery aneurysm after everolimus-eluting bioabsorbable vascular scaffold implantation / S. Varghese, B. Lauer, M.A. Ohlow // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions.* – 2016. – Vol. 9. – № 2. – P. e23-e25.
95. Pahlavan, P.S. Coronary artery aneurysm: A review / P.S. Pahlavan, F. Niroomand // *Clinical Cardiology.* – 2006. – Vol. 29. – P. 439-443.
96. Stalikas, N. Coronary artery ectasia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Angiographic and long-term clinical outcomes / N. Stalikas, E. Karagiannidis, G. Sianos // *Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions.* – 2022. – Vol. 40. – P. 90-91.
97. Comparison of impact of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty and primary stenting on short-term mortality in patients with cardiogenic shock and evaluation of prognostic determinants / H.K. Yip, C.J. Wu, H.W. Chang [et al.] // *American Journal of Cardiology.* – 2001. – Vol. 87. – P. 1184-1188.
98. Boucek, R.J. Microanatomy and intramural physical forces within the coronary arteries (man) / R.J. Boucek, R. Takeshita, A.H. Brady // *The Anatomical Record.* – 1965. – Vol. 153. – № 3. – P. 233-241.
99. El-Menyar, A.A. Left main coronary artery stenosis: state-of-the-art / A.A. El-Menyar, J. Al Suwaidi, D.R. Holmes // *Current Problems in Cardiology.* – 2007. – Vol. 32. – № 3. – P. 103-193.
100. Prognostic value of coronary artery stenoses, Markis class, and ectasia ratio in patients with coronary artery ectasia / Y. Zhang , Q.J. Huang, X.L. Li [et al.] // *Cardiology.* – 2015. – Vol. 131. – № 4. – P. 251-259.
101. Prognostic significance, angiographic characteristics and impact of antithrombotic and anticoagulant therapy on outcomes in high versus low grade coronary artery ectasia: a long-term follow-up study / P. Gunasekaran, D. Stanojevic, T. Drees [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* – 2019. – Vol. 93. – № 7. – P. 1219-1227.

102. Kataoka, Y. Coronary artery ectasia: Importance of its risk stratification and management / Y. Kataoka, T. Doi // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 322. – P. 43-44.
103. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms / A. Maehara, G.S. Mintz, J.M. Ahmed [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2001. – Vol. 88. – № 4. – P. 365-370.
104. Systematic review of the evaluation and management of coronary pseudoaneurysm after stent implantation / A. Hassan, B.F. Uretsky, A.M. Vargas Estrada [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2021. – Vol. 98. – № 1. – P. 107-116.
105. Kar, S. Diagnosis and treatment of spontaneous coronary artery pseudoaneurysm: rare anomaly with potentially significant clinical implications / S. Kar, R.R. Weibel // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2017. – Vol. 90. – № 4. – P. 589-597.
106. Eitan, A. Coronary artery ectasia: new insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment / A. Eitan, A. Roguin // *Coronary Artery Disease*. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 420-428.
107. Schmidt, M. Coronary artery ectasia: an interventional cardiologist's dilemma / M. Schmidt, T.E. Paterick // *International Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 2. – № 1. – P. 1-5.
108. Among ectasia patients with coexisting coronary artery disease, TIMI frame count correlates with ectasia size and Markis type IV is the commonest / H. Tony, K. Meng, B. Wu [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2015. – Vol. 2015. – № 1. – P. 282170
109. Post-PCI outcomes in STEMI patients with coronary ectasia: meta-analysis / T. Mir, Y. Sattar, M. Uddin [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2021. – Vol. 19. – № 4. – P. 349-356.
110. Intravascular ultrasound approach to the diagnosis of coronary artery aneurysms / J. Ge, F. Liu, P. Kearney [et al.] // *American Heart Journal*. – 1995. – Vol. 130. – № 4. – P. 765-771.
111. Асадов, Д.А. Сравнительная оценка методов внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии при визуализации внутрисосудистых

структур / Д.А. Асадов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2014. – Т. 36. – С. 42-47.

112. Intracoronary optical coherence tomography: state of the art and future directions / Z.A. Ali, K.K. Galougahi, G. S. Mintz [et al.] // Eurointervention. – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. e105-e123.

113. Giant calcified left circumflex coronary artery aneurysm with complex coronary-to-left ventricular communication / R. Touma, M. Palla, K. Alam [et al.] // JACC Case Reports. – 2020. – Vol. 2. – № 11. – P. 1812-1817.

114. Coronary artery aneurysm after drug-eluting stent implantation causing coronary-bronchial fistula / A. Gupta, R. Datta, S. Chhikara [et al.] // JACC Case Reports. – 2020. – Vol. 2. – № 11. – P. 1692-1697.

115. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease: angiographic and clinical follow-up report / S. Rath, Y. Har-Zahav, A. Battler [et al.] // American Heart Journal. – 1985. – Vol. 109. – № 4. – P. 785-791.

116. Coronary artery aneurysms / M. P. Chrissoheris, T. J. Donohue, R. S. Young [et al.] // Cardiology Reviews. – 2008. – Vol. 16. – № 3. – P. 116-123.

117. A case of giant coronary artery aneurysm and literature review / T. Ebina, Y. Ishikawa, K. Uchida [et al.] // Journal of Cardiology. – 2009. – Vol. 53. – № 2. – P. 293-300.

118. A pilot study of the short-term use of simvastatin in sickle cell disease: effects on markers of vascular dysfunction / C. Hoppe, F. Kuypers, S. Larkin [et al.] // British journal of haematology. – 2011. – Vol. 153. – № 5. – P. 655-663.

119. The level of hs-CRP in coronary artery ectasia and its response to statin and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment / Y. Ozbay, M. Akbulut, M. Balin [et al.] // Mediators of inflammation. – 2007. – Vol. 1. – № 1. – P. 89649.

120. Adam, S.S. Potential role for statins in sickle cell disease / S.S. Adam, C. Hoppe // Pediatric Blood & Cancer. – 2013. – Vol. 60. – № 4. – P. 550-557.

121. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / T.

Kandelouei, M. Abbasifard, D. Imani [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2022. – P. 8732360.

122. Effect of statins on the plasma/serum levels of inflammatory markers in patients with cardiovascular disease; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / M. Abbasifard, T. Kandelouei, S. Aslani [et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2022. – Vol. 30. – № 2. – P. 369-383.

123. The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Tabrizi, O.R. Tamtaji, N. Mirhosseini [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2019. – Vol. 141. – P. 85-103.

124. Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease / D. Sengupta, A. M. Kahn, E. Kung [et al.] // *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. – 2014. – Vol. 13. – P. 1261-1276.

125. Increased platelet activity in patients with isolated coronary artery ectasia / A.S. Yasar, A. R. Erbay, S. Ayaz [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2007. – Vol. 18. – № 6. – P. 451-454.

126. Comparison of mean platelet volume levels in coronary artery ectasia and healthy people: systematic review and meta-analysis / R. H. Moghadam, A. Shahmohammadi, N. Asgari [et al.] // *Blood research*. – 2018. – T. 53. – № 4. – P. 269-275.

127. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S.G. Chu, R.C. Becker, P.B. Berger [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8. – № 1. – P. 148-156.

128. Clinical outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction and angiographic evidence of coronary artery ectasia / C. Baldi, A. Silverio, L. Esposito [et al.] // *Catheter Cardiovascular Intervention*. – 2021. – Vol. 99. – № 2. – P. 340-347.

129. Coronary artery ectasia predicts future cardiac events in patients with acute myocardial infarction / T. Doi, Y. Kataoka, T. Noguchi [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2017. – Vol. 37. – № 12. – P. 2350-2355.

130. Is anticoagulant necessary in patients with coronary artery ectasia presenting with acute coronary syndrome? A systematic review of case reports / R. Pranata, E. Yonas, V. Chintya, A.A. Alkatiri [et al.] // *International Journal of Angiology*. – 2019. – Vol. 28. – № 4. – P. 231-236.
131. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations / V.L. Sorrell, M. J. Davis, A.A. Bove [et al.] // *Clinical cardiology*. – 1998. – Vol. 21. – № 3. – P. 157-160.
132. Grigorov, V. Invasive and anticoagulant treatment for coronary ectasia: a single operator's experience in a tertiary hospital in South Africa: cardiovascular topics / V. Grigorov // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 229-232.
133. Turhan, H. What is the plausible strategy for the management of patients with isolated coronary artery ectasia and myocardial ischemia? / H. Turhan, E. Yetkin // *International journal of cardiology*. – 2007. – Vol. 117. – № 2. – P. 285-286.
134. Perlman, P.E. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia / P.E. Perlman, N.A. Ridgeway // *Clinical cardiology*. – 1989. – Vol. 12. – № 9. – P. 541-542.
135. Clinical features and outcome of coronary artery aneurysm in patients with acute myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention / H. K. Yip, M. C. Chen, C. J. Wu [et al.] // *Cardiology*. – 2002. – Vol. 98. – № 3. – P. 132-140.
136. Hart, J.J. Coronary artery ectasia / J.J. Hart, C.G. Joslin // *Kansas Medicine: the Journal of the Kansas Medical Society*. – 1998. – Vol. 98. – № 3. – C. 6-9.
137. Risk factors and outcomes in patients with coronary artery aneurysms / T.S. Baman, J.H. Cole, C.M. Devireddy [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2004. – Vol. 93. – № 12. – P. 1549-1551.
138. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients / P.A. Tunick, J. Slater, I. Kronzon [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1990. – Vol. 15. – № 2. – P. 279-282.
139. Piepho, R.W. Overview of the angiotensin–converting–enzyme inhibitors / R.W. Piepho // *American journal of health–system pharmacy*. – 2000. – Vol. 57. – P. S3-S7.

140. Williams, R.M. The prevention of pain from sickle cell disease by trandolapril / R.M. Williams, D.W. Moskowitz // *Journal of the National Medical Association*. – 2007. – Vol. 99. – № 3. – P. 276-278.
141. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia / S. Gülec, Ö. Aras, Y. Atmaca [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – № 2. – P. 213-214.
142. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon / J.F. Beltrame, S.P. Turner, S.L. Leslie [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44. – № 1. – P. 57-62.
143. Effect of diltiazem on coronary artery flow and myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia and either stable angina pectoris or positive myocardial ischemic stress test / O.U. Ozcan, Y. Atmaca, H. Goksuluk [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 116. – № 8. – P. 1199-1203.
144. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Wang, Z. Cheng, Y. Gu [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 2015. – № 382086.
145. Khan, N. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis / N. Khan, F.A. McAlister // *Canadian Medical Association Journal*. – 2006. – Vol. 174. – № 12. – P. 1737-1742.
146. Nossaman, V. E. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease / V.E. Nossaman, B. D. Nossaman, P.J. Kadowitz // *Cardiology in review*. – 2010. – Vol. 18. – № 4. – P. 190-197.
147. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction / G. Montalescot, P. Barragan, O. Wittenberg [et al.] // *New England Journal of Medicine* – 2001. – Vol. 344. – № 25. – P. 1895-1903.
148. Coronary artery ectasia as a culprit for acute myocardial infarction: review of pathophysiology and management / U. Boles, R. Rakhit, M. F. Shiu [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2013. – Vol. 13. – № 7. – P. 695-701.

149. Severe Coronary Artery Ectasia with ST Elevation MI: A Challenging Situation / A.H. Laghari, K.Y. Hasan, I. Shah [et al.] // *Cardiology and Angiology: An International Journal*. – 2015. Vol. 3. – № 4. – P. 203-209.
150. Aspiration thrombectomy in ST–Elevation myocardial infarction: Further insights from a network meta–analysis of randomized trials / R.D. Gajulapalli, A. Kanmanthareddy, K. Balakumaran [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2021. – Vol. 73. – № 2. – P. 161-168.
151. Pulse–spray thrombolysis in acute myocardial infarction caused by thrombotic occlusion of an ectatic coronary artery / Y. Tanabe, E. Itoh, I. Nakagawa [et al.] // *Circulation journal*. – 2002. – Vol. 66. – № 2. – P. 207-210.
152. A case of successful reperfusion through a combination of intracoronary thrombolysis and aspiration thrombectomy in ST–segment elevation myocardial infarction associated with an ectatic coronary artery / Y. Lee, E. Kim, B.K. Kim [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – Vol. 17. – P. 1-6.
153. Intracoronary thrombolysis and stentless primary percutaneous coronary intervention in an ectatic right coronary artery with large thrombus burden / G. Kassimis, P. Faliagkas, P. Pshochias [et al.] // *Future Cardiology*. – 2021. – Vol. 17. – № 6. – P. 999-1006.
154. Local intracoronary fibrinolysis in acute myocardial infarction of ectatic coronary arteries in the post–abciximab era / L. Unzue, E. Garcia, R. Teijeiro [et al.] // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2021. – Vol. 32. – P. 69-74.
155. Saraswat, A. Intracoronary Thrombolysis in Patient with Large Thrombus Burden and Coronary Artery Ectasia–Case Report / A. Saraswat, A. Rahman // *Heart, Lung and Circulation*. – 2017. – Vol. 26. – P. S82-S83.
156. Al–Lawati, H. Use of intracoronary thrombolysis for huge thrombus burden in an ectatic right coronary artery / H. Al–Lawati, H. AlHadi, S.K. Nadar // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. e390.
157. Shaping an ectatic coronary artery: stentys implantation / C. Moretti, P. Omedè, D.G. Presutti [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 171. – № 3. – P. 459–461.

158. The role of self-expanding stents in patients with atypical coronary anatomy / R.J. van Geuns, K. Awad, A. Ijsselmuiden [et al.] // *Interventional Cardiology Review*. – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. 11-16.
159. Primary PCI in a young patient with coronary artery ectasia and massive intraluminal thrombosis / A. Di Giorgio, G. Vizzari, G. Andò [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 207. – P. 94-96.
160. Cannon, C.P. Importance of TIMI 3 flow / C.P. Cannon // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – № 6. – P. 624-626.
161. Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии / Я.В. Алексеева, Е.В. Вышлов, В.А. Марков [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2018. – Т. 33. – № 2. – С. 16-20.
162. Отсроченное стентирование инфаркт-зависимой артерии с выраженным остаточным тромбозом после баллонной ангиопластики у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / С.В. Козлов, П.И. Горбенко, Е.Г. Фокина [и др.] // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2011. – № 24. – С. 65.
163. Отсроченное стентирование при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Ю. А. Бобков, М. Ю. Мовсисянц, И. В. Трунин [и др.] // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2017. – № 49. – С. 65.
164. Аветисян, В.Ю. Рутинное отсроченное чрескожное коронарное вмешательство после тромболитической терапии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.Ю. Аветисян, Е.В. Вышлов // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2016. – Т. 31. – № 2. – С. 48-51.
165. Голощапов-Аксенов, Р.С. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больного ишемической болезнью сердца с эктазией коронарных артерий / Р.С. Голощапов-Аксенов, А.Б. Павлов, Т.Л. Губанова // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2008. – Т. 2. – № 1. – С. 97-102.

166. Coronary ectasia: incidence and results of coronary bypass surgery / A. Aintablian, R. I. Hamby, I. Hoffman [et al.] // American Heart Journal. – 1978. – Vol. 96. – № 3. – P. 309-315.

167. Патент № 2792252С1, Российская Федерация. Способ прогнозирования развития массивного коронарного тромбоза инфаркт–ответственной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / А.С. Журавлев, А.В. Азаров, М.Г. Глезер, С.П. Семитко. Правообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно–исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского". – 2022116285, заявл. 16.06.2022; опубл. 21.03.2023, Бюл. № 9.

168. Патент № 2786150С1, Российская Федерация. Способ профилактики феномена "no–reflow" при стентировании коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом / А.В. Азаров, С.П. Семитко, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, В.В. Майсков, И.А. Ковальчук. Правообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно–исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского". – 2021131511, заявл. 27.10.2021; опубл. 19.12.2022, Бюл. № 35.

169. Азаров, А.В. Прогноз и тактика ведения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт–связанной коронарной артерии: специальность 3.1.15 «Сердечно–сосудистая хирургия», специальность 3.1.20 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Азаров Алексей Викторович ; ГБУЗ МО «Московский областной научно–исследовательский клинический институт». – Москва, 2024. – 262 с.

170. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624666, Российская Федерация. База данных для исследования эффективности и безопасности двухэтапного метода реваскуляризации (отсроченное стентирование коронарной артерии (ОСКА)) у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST обусловленного массивным тромбозом инфаркт–связанной

коронарной артерии / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев. Заявитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2023622855, заявл. 04.09.2023 : опубл. 18.12.2023

171. Сравнение отдаленных результатов отсроченного эндоваскулярного лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в бассейне эктазированной инфаркт–ответственной коронарной артерии / А.С. Журавлев, А.В. Азаров., М.Г. Глезер [и др.] // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19. – № 4. – С. 41-50.

172. Стратегия отсроченного вмешательства без имплантации стента при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленном массивным тромбозом инфаркт–связанной артерии / А.В. Азаров., М.Г. Глезер, А.С. Журавлев [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 44. – № 3. – С. 36-43.

173. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – № 23. – P. 2736-2747.

174. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction / C.M. Gibson, C.P. Cannon, S. A. Murphy [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – № 16. – P. 1909-1913.

175. Tsvetkov, H. Myocardial blush grade: an interventional method for assessing myocardial perfusion / H. Tsvetkov, M. Mosseri // The Israel Medical Association journal. – 2008. – Vol. 10. – № 6. – P. 465-467.

176. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy / C.M. Gibson, J.A. de Lemos, S.A. Murphy [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – № 21. – P. 2550-2554.

177. Effect of delayed vs immediate stent implantation on myocardial perfusion and cardiac function in patients with ST–segment elevation myocardial infarction undergoing

primary percutaneous intervention with thrombus aspiration / L. Tang, S.H. Zhou, X.Q. Hu [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 27. – № 5. – P. 541-547.

178. Effect of chronic aspirin therapy on angiographic thrombotic burden in patients admitted for a first ST–elevation myocardial infarction / G. Niccoli, C. Spaziani, M. Marino [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 105. – № 5. – P. 587-591.

179. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug–eluting stents in ST–segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden / G. Sianos, M.I. Papafaklis, J. Daemen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50. – № 7. – P. 573-583.

180. Borlaug, B.A. Research techniques / B. A. Borlaug, P. Sorajja, M.J. Kern // *Cardiac Catheterization Handbook*. – 5th ed. –Mosby, 2011. – P. 336-362.

181. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation / P.A. Tonino, W.F. Fearon, B. De Bruyne [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – № 25. – P. 2816-2821.

182. Gensini, G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease / G.G. Gensini // *American Journal of Cardiology*. – 1983. – Vol. 51. – № 3. – P. 606.

183. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M.A. Morel, A.P. Kappetein [et al.] // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1. – № 2. – P. 219-227.

184. Сравнение исходов стентирования коронарных артерий при остром инфаркте миокарда, обусловленного массивным коронарным тромбозом / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев [и др.] // *Трансплантология*. – 2023. – Т. 15. – № 4. – С. 464-476.

185. Routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in ST–segment elevation myocardial infarction: a meta–analysis / A. Karathanos, Y. Lin, L. Dannenberg [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 35. – № 11. – P. 1576-1588.

186. Blanchart, K. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors use in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in patients pre-treated with newer P2Y12 inhibitors / K. Blanchart, T. Heudel, P. Ardouin [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2021. – Vol. 44. – № 8. – P. 1080-1088.
187. He, W. Effects of different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin on elderly patients with ST-elevation acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) / W. He, M. Cao, Z. Li // *Drug Development Research*. – 2020. – Vol. 81. – № 5. – P. 551-556.
188. Role of deferred stenting in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis / G.L. De Maria, M. Alkhalil, E.K. Oikonomou [et al.] // *Journal of Interventional Cardiology*. – 2017. – Vol. 30. – № 3. – P. 264-273.
189. Demir, M. The relationship between serum bilirubin concentration and coronary artery ectasia / M. Demir, C. Demir, S. Keçeoğlu // *Advances in Interventional Cardiology*. – 2015. – Vol. 11. – № 3. – P. 202-205.
190. Mayer, M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease / M. Mayer // *Clinical Chemistry*. – 2000. – Vol. 46. – P. 1723-1727.
191. Schwertner, H.A. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations / H.A. Schwertner // *Atherosclerosis*. – 1998. – Vol. 136. – № 2. – P. 383-387.
192. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin / R. Stocker, A.N. Glazer, B.N. Ames [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1987. – Vol. 84. – № 16. – P. 5918-5922.
193. Serum bilirubin distribution and its relation to cardiovascular risk in children and young adults / M. Madhavan, W.A. Wattigney, S.R. Srinivasan [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 131. – № 1. – P. 107-113.
194. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease / P.N. Hopkins, L.L. Wu, S.C. Hunt [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1996. – Vol. 16. – № 2. – P. 250-255.

195. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study / L. Djoussé, D. Levy, L.A. Cupples [et al.] // *American journal of cardiology*. – 2001. – Vol. 87. – № 10. – P. 1196-1200.
196. High serum bilirubin concentrations preserve coronary flow reserve and coronary microvascular functions / H. Gullu, D. Erdogan, D. Tok [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – № 11. – P. 2289-2294.
197. Disequilibrium of blood coagulation and fibrinolytic system in patients with coronary artery ectasia / W. Wu, R. Liu, L. Chen [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – № 8. – P. e2779.