

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

МУСТАФИНА ИРИНА АЛИКОВНА

**Оптическая когерентная томография и биомаркер пентраксин-3 в
диагностике инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.05 – кардиология

Научный руководитель:

доцент, доктор медицинских наук,
Загидуллин Науфаль Шамилович

Уфа – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение		3
Глава 1.	Обзор литературы	9
1.1	Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром	9
1.2	Внутрисосудистая визуализация в диагностике ишемической болезни сердца, оптическая когерентная томография	15
1.3	Кардиоспецифичные биомаркеры в диагностике острого коронарного синдрома	32
Глава 2	Материалы и методы	38
2.1	2.1. Ангиографическое исследование больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	38
2.2	2.2. ОКТ исследование	44
Глава 3	Результаты собственных исследований	52
3.1	Общая характеристика пациентов Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от морфологии атеросклеротической бляшки Сравнительный анализ результатов оптической когерентной томографии у пациентов в группе с разрывом и эрозией атеросклеротической бляшки	52
3.2	Предикторы разрыва и эрозии бляшки. Первичные точки после проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства в отдаленном периоде	71
3.3	Оценка концентраций пентраксина-3 у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	80
Глава 4	Обсуждение	93
	Выводы	107
	Практические рекомендации	108
	Список литературы	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Острый коронарный синдром (ОКС) включает три основных проявления: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбST) и нестабильную стенокардию напряжения.

Коронароангиография (КАГ) является "золотым стандартом" диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) и не заменима в её лечении. Однако КАГ в некоторых случаях при неясном генезе ОКС бывает не достаточным для точной диагностики состояния. Внутрисосудистые методы визуализации, в частности, оптическая когерентная томография (ОКТ) способствуют установлению морфологии атеросклеротической бляшки, механизмов развития ОКС и определению оптимальной стратегии лечения. ОКТ – метод светооптической визуализации сосудистой ткани *in vivo* со сверхвысокой разрешающей способностью 10-20 мкм, а ОКТ-изображения сопоставимы с данными гистологии соответствующей ткани (Jang I.K., 2005).

Известно, что коронарный тромбоз вносит наибольший вклад в развитие ОКС. Выделены три наиболее часто встречающихся механизма, лежащих в основе ОКС: разрыв бляшки, эрозия бляшки и кальцифицированный узел (Virmani R, 2000; Jia H, 2013).

Пентраксин-3 – белок острой фазы воспаления, компонент нейтрофильных ловушек, которые способствуют коронаротромбозу. Пентраксин-3 был предложен в качестве нового маркера инфаркта миокарда (ИМ) (Peri G, 2000) и был ассоциирован с развитием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и с повышенной смертностью после ИМ в отдалённом периоде (Tomandlova M, 2015, Latini R, 2004). Однако его ассоциация с морфологией бляшки и тромбом при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) у пациентов с ИМпST не была изучена.

Внедрение внутрисосудистых методов визуализации, таких, как ОКТ и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) в рутинную клиническую практику, а также использование новых биомаркеров ОКС являются перспективным направлением в понимании причин развития и оптимизации медикаментозного и инвазивного лечения острого коронарного синдрома.

Цель исследования

Улучшение диагностики острого коронарного синдрома с помощью оптической когерентной томографии путём выявления морфологических особенностей разрыва и эрозии коронарных атеросклеротических бляшек и определение пентраксина-3 как неблагоприятного фактора риска у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST.

Задачи исследования

1. Оценить частоту разрывов и эрозии бляшки *in vivo* у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST методом оптической когерентной томографии.
2. Провести сравнительный анализ клинических показателей пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, вызванного разрывом или эрозией бляшки.
3. Провести анализ морфологических особенностей атеросклеротических бляшек и тромба при разрыве и эрозии бляшки у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST.
4. Исследование отдаленных первичных конечных точек через 1 год наблюдения у пациентов в зависимости от морфологии инфаркт-зависимой бляшки.

5. Исследовать взаимосвязь концентраций пентраксина-3 с оптически-когерентными характеристиками инфаркт-зависимой артерии и показателями перфузии после чрескожных вмешательств.

Научная новизна

Установлено, что частота разрыва бляшки при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST составляет 65,6 %, эрозии бляшки – 26,4 %, из которых достоверная эрозия составляет 78,8 %, а возможная эрозия бляшки – 21,2%.

Выявлена большая степень нестабильности атеросклеротической бляшки при разрыве, чем при эрозии, а именно более частая встречаемость липидной бляшки и фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулой в группе пациентов с разрывом, чем у пациентов с эрозией бляшки.

Были выявлены значения точек разделения минимальной толщины фиброзной капсулы, длины поражения и минимальной площади просвета сосуда для разрыва и эрозии бляшки.

По данным однолетнего наблюдения выявлена одинаковая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе разрыва и эрозии атеросклеротической бляшки, вызвавших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST.

У пациентов с повышенными значениями пентраксина-3 при поступлении в стационар количественные параметры тромба были выше, а показатели перфузии миокарда после ЧКВ были ниже, чем у пациентов с нормальными значениями

Теоритическая и практическая значимость работы

Полученные данные исследования позволили определить частоту развития разрыва и эрозии бляшки у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, определены наиболее характерные признаки эрозии и разрыва бляшки по данным внутрисосудистой оптической когерентной томографии. Установлены морфологические предикторы разрыва и эрозии

бляшки. Определена взаимосвязь концентраций пентраксина-3 с величиной тромба и перфузией миокарда после ЧКВ в инфаркт-зависимых коронарных артериях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эрозия, наряду с разрывом атеросклеротической бляшки, вносит существенный вклад в развитие инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Частота факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперхолестеринемия) выше в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии. При разрыве бляшки по сравнению с эрозией чаще встречались ОКТ-признаки нестабильности атеросклеротической бляшки: частота липидной бляшки, фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой, инфильтрация макрофагами, наличие кристаллов холестерина.

2. Минимальная толщина фиброзной капсулы являлась наиболее сильным прогностическим ОКТ-признаком для разрыва бляшки, а большая площадь просвета сосуда и меньшая длина поражения были факторами, ассоциированными с эрозией бляшки у пациентов с ИМпST. В отдалённом периоде выявлена одинаковая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе разрыва и эрозии атеросклеротической бляшки.

3. Установлена взаимосвязь повышенных значений пентраксина-3 при поступлении в стационар с остаточным тромбом в инфаркт-зависимой коронарной артерии после тромбэктомии и показателями перфузии миокарда после ЧКВ.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации используются в учебном процессе и включены в лекционный курс на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе клинического материала, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизации, описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной работе. Автором лично проведен анализ ОКТ и ангиографических данных 165 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, определены плазменные концентрации пентраксина-3, выполнена статистическая обработка данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3,6,13 и 14 паспорта специальности «кардиология».

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации отражены в 7 научных работах, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций (3 – оригинальные, 1 – обзорная) и 3 – в иностранных научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 170 источников, в том числе 27 отечественных и 143 зарубежных авторов. Текст содержит клинические примеры, иллюстрирован 28 таблицами и 39 рисунками.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены при демонстрации постерного доклада на Конгрессе Американской коллегии кардиологов (ACC congress 2017, Washington, USA), на Московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017), на Китайском конгрессе кардиологов (CSC congress 2017, Taiyuan, China), III ежегодной Российско-китайской конференции молодых ученых (Уфа, 2017). Тема работы утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ 25 февраля 2016 года, протокол №2.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертей в развитых странах (Fuster V, 2009). В большинстве развитых стран наблюдается снижение частоты ИМ и сердечно-сосудистой смертности благодаря совершенствованию подходов к профилактике и лечению коронарного атеросклероза, в частности, широкому распространению хирургических и интервенционных методов реваскуляризации миокарда (Van de Werf F., 2014). Тем не менее, ИМпСТ продолжает занимать лидирующие позиции среди причин смерти, а показатель госпитальной летальности при ИМпСТ в странах Западной Европы составляет 4% (Hamm C., 2014).

В Российской Федерации (РФ) на смерть от ИБС приходится 28% всех смертей, из которых прежде всего преобладает острый коронарный синдром (ОКС), включающий в себя инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМПСТ), ИМ без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), нестабильную стенокардию (НС). В среднем в год регистрируются около 520 000 случаев ОКС, среди которых 36,4% - инфаркт миокарда, а 63,6% - нестабильная стенокардия (Концевая А.В., 2011). Заболеваемость ИМ в России с 2000 года остается высокой (более 180 тыс. случаев в год), в том числе за счет повторных ИМ (Кашталап В.В., 2015). Наблюдаются более высокие показатели смертности от ИБС в России, по сравнению с Японией (в 9,05 раз у мужчин и в 8,78 – у женщин) и с некоторыми другими экономически развитыми странами (Харченко В.И., 2005). Большой вклад в летальность от ИБС вносят высокие показатели летальности при ИМ, которые с 2000 по 2011 г. увеличились на 3,8%. При этом число умерших от первичного ИМ сократилось на 5,3%, а от повторного – увеличилось на 33,7% (Ощепкова Е.В., 2013). Постинфарктный кардиосклероз и осложнения инфаркта миокарда

также вносят существенный вклад в смертность от ишемической болезни сердца (Ступаков И.Н., 2008; Белевитин А.Б., 2009).

В настоящее время первичное ЧКВ признано наиболее эффективным методом коронарной реваскуляризации при ИМ (Zijlstra F., 1999; Keeley C. 2003). Следуя существующим рекомендациям, первичное ЧКВ рекомендуется предпочесть тромболитической терапии, если от первого контакта с медицинским работником до начала ЧКВ пройдет не более 120 минут, а в ранние сроки ИМпСТ (в первые 2 часа от начала симптомов) – не более 90 минут при условии, что под угрозой гибели находится большой объем жизнеспособного миокарда (Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии, 2014). Благодаря улучшению контроля над факторами риска ССЗ, усовершенствованию медикаментозного подхода, и более широкому использованию высокотехнологичных методов лечения в последние годы произошло существенное снижение летальности от инфаркта миокарда в РФ (Михальчикова Н.А., 2009; Бойцов С.А., 2012; Руденко Б.А., 2014). Тем не менее, актуальной остается проблема непроведения первичного ЧКВ при ОКС. Так по данным мета-анализа в Российской Федерации эндоваскулярная реперфузия при ИМпСТ проводилась только у 20,6% пациентов, а не проведение любой реперфузии составляло 56,3% (Smith F.G., 2014). По результатам регистра «РЕКОРД-2» меньшая приверженность к соблюдению рекомендаций руководств по лечению ОКС ассоциировалась с большей госпитальной смертностью (Эрлих А.Д., 2013). Таким образом, улучшение диагностики ОКС, выделение пациентов высокого риска и улучшение стратегий реперфузионной терапии являются приоритетными направлениями в кардиологии.

Структура атеросклеротической бляшки и механизмы развития атеросклероза

Атеросклероз – хроническое прогрессирующее заболевание крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий (Шевченко О.П.,

2005). Атеросклероз характеризуется пролиферативно-синтетическим ответом ряда клеток сосудистой стенки и крови – гладкомышечных макрофагов, тромбоцитов, фибробластов на патологические липопротеиды, с формированием в интиме фиброатером (Шлычкова Т.П, 2005).

Первая классификация стадий развития атеросклероза была предложена американской ассоциацией сердца (АНА) в 1995 году (таблица 1). В этой классификации атеросклеротические поражения разделены на ранние и поздние, и подразделяются на 6 типов:

1. Стадия начальных поражений. На поверхности поврежденного эндотелия скапливаются тромбоциты и моноциты. Модифицированные липопротеины низкой плотности проникают под поврежденный эндотелий сосудов. За ними направляются макрофаги, которые захватывают липопротеины через сквенджер-рецепторы. Этот процесс не ингибируется избытком холестерина, поэтому макрофаги перегружаются холестерином и превращаются в «пенистые клетки».

2. Стадия липидных полосок, которые могут быть склонными или устойчивыми к прогрессированию. При увеличении количества «пенистых клеток» они образуют липидные полосы. «Пенистые» клетки без разбора адсорбируют все остальные липиды. Поврежденный эндотелий, активированные макрофаги, тромбоциты выделяют биологически активные вещества, которые стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и миграцию их в очаг повреждения.

3. Стадия преатеромы. Активированные гладкомышечные клетки синтезируют коллаген и эластин, что приводит к прорастанию бляшки фиброзной тканью. Клетки под фиброзной оболочкой некротизируются, а холестерин начинает откладываться в межклеточном пространстве. При этом может происходить разрыв эндотелия сосудов.

4. Стадия атеромы. Холестерин межклеточного пространства формирует в центре бляшки липидное ядро – атерому, которая через разрушенный эндотелий выступает в просвет сосуда.

5. Стадия фиброатеромы. Атерома пропитывается солями кальция, белками, гликозаминогликанами и приобретает плотную фиброзную капсулу. Атерома становится фиброатеромой.

6. Стадия осложнений фиброатеромы. Фиброатерома не стабильна, она может надрываться и изъязвляться, что приводит к обострению атеросклероза.

Таблица 1 - Классификация типов атеросклеротического поражения по рекомендациям American Heart Association (Stary HC et al., 1995)

Типы атеросклеротического поражения		Пояснения	
Тип I	Начальные поражения	Липидные пятна и полосы	Ранние поражения
Тип II а	Склонные к прогрессированию бляшки		
Тип II б	Устойчивые к прогрессированию бляшки		
Тип III	Переходные поражения (преатерома)		
Тип IV	Атерома	Атероматозные, фибролипидные, фиброзные бляшки	Поздние поражения
Тип V а	Фиброатерома		
Тип V б	Кальцинированные бляшки		
Тип V с	Фиброзные бляшки		
Тип VI	Бляшки с дефектом эндотелия и/или гематомой/геморрагиями и/или тромбом	Осложненные бляшки	

Представление о том, что разрыв бляшки является единственной причиной развития ОКС изменилось после патологоанатомических исследований, в котором коронаротромбоз был диагностирован при целостной фиброзной капсуле. Van der Wal et al. (1994) исследовали 20 пациентов с внезапной коронарной смертью, при этом разрыв бляшки был установлен только в 60% бляшек, в 40% присутствовала поверхностная эрозия с тромбом при отсутствии разрыва бляшки (van der Wal A.C., 1994). В другом исследовании Virmani et al. (2000) изучена морфология бляшки в 200 случаях внезапной коронарной смерти, и только в 31% случаев причина ОКС могла быть расценена как разрыв бляшки (Virmani R, 1995). Основываясь на этих данных, Virmani et al. была предложена модифицированная классификация причин ОКС, в которой сделан упор на переходные и поздние (IV, V, and VI) типы атеросклеротических поражений. Эти категории включают ксантому, утолщение интимы, патологическое утолщение интимы, атерому, атерому с тонкой фиброзной капсулой, кальцинированный узел и фиброзно-кальцинированную бляшку. Основными характеристиками этих категорий являются превращение скопления липидов в некротическое ядро, утолщение или истончение фиброзной капсулы и тромбоз. На пути формирования фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулой в бляшке происходят процессы ангиогенеза, кровоизлияния внутри бляшки, воспаления, кальцинирования, смерти клеток и протеолиза (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Модифицированная классификация типов атеросклеротического поражения. В прямоугольниках представлены 7 типов атеросклеротического поражения. Стрелками показано, как категории прогрессируют друг в друга. Пунктирные стрелки означают, что связь между категориями необязательна или недостаточно доказана (Virmani et al., 1995)

Бляшка, склонная к разрыву, содержит обширное некротическое ядро с большим количеством кристаллов холестерина и тонкую фиброзную капсулу менее 65мкм, инфильтрированную пенистыми клетками. Фиброзная капсула минимальна в месте своего разрыв и состоит из коллагеновых волокон с редкими гладко-мышечными клетками. Тромб образуется поверх богатого липидом некротического ядра. Эрозия образуется поверх бляшек, богатых протеогликанами и гладко-мышечными клетками. Тромб при эрозии образуется на поверхности сосуда с повреждением или отсутствием эндотелия. В интима эрозированных бляшек часто находится скопление липида, однако некротическое ядро обнаруживается редко и оно не соприкасается с тромбом. Воспалительная инфильтрация при эрозии чаще

представлена лимфоцитами и редкими макрофагами. Кальцинированный узел представляет собой кальцинат, который разрушает фиброзную капсулу. Тромб формируется на месте отсутствия эндотелия, при этом отсутствует воспалительная инфильтрация (Virmani R, 2000) (Рисунок 2).

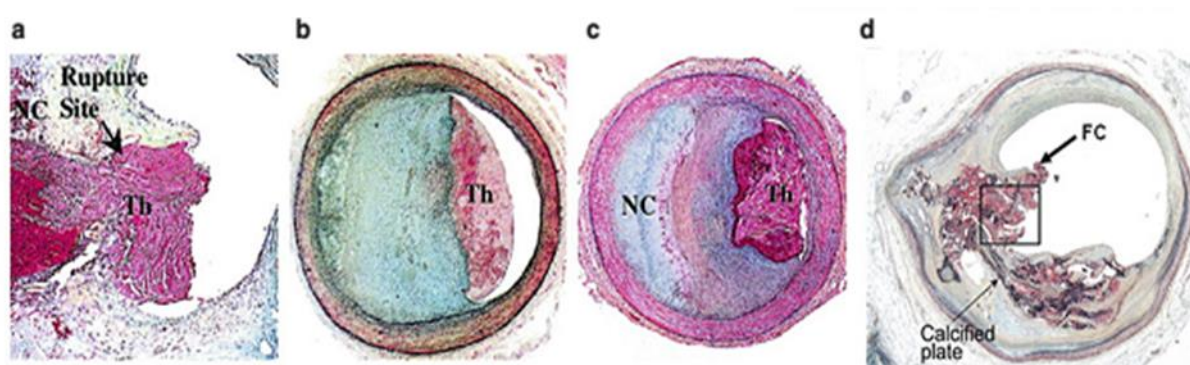


Рисунок 2 - Типы атеросклеротических бляшек. (а) Разрыв бляшки; (b,c) Эрозия бляшки; (с) Кальцинированный узел. (Th) Тромб; (NC) некротическое ядро; (FC) фиброзная капсула. (Адаптировано из Virmani R, 2000).

1.2 Внутрисосудистая визуализация в диагностике ИБС, оптическая когерентная томография

В связи с развитием новых методик внутрисосудистой визуализации, сравнительно недавно проведенные исследования показывают, что КАГ не позволяет получить полную информацию о характере и тяжести поражения коронарных артерий (Porter T, 1993). По сравнению с ВСУЗИ, МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографией) и ОКТ ангиографические характеристики обладают более низкой предсказательной точностью при идентификации пациентов с повышенным риском развития кардиальных событий. Для преодоления ограничений КАГ более 3 десятилетий назад было изобретено ВСУЗИ в «серой шкале», позднее для определения компонентов атеросклеротической бляшки (АСБ) было создано второе поколение систем с радиочастотной характеристикой ткани, включающие ВСУЗИ с виртуальной гистологией (ВСУЗИ-ВГ), ВСУЗИ с интегрированным анализом

радиочастотного сигнала, ВСУЗИ с волновым анализом. Помимо этого существует световой аналог ВСУЗИ – ОКТ, а также спектроскопия в диапазоне, близком к инфракрасному (ИК-спектроскопия) для определения липидов внутри сосудистой стенки. В настоящее время инвазивные методики визуализации служат не только в научных целях, но и в ежедневной клинической практике для решения практических вопросов чрескожных вмешательств, например, для определения значимости стеноза коронарных артерий, выявления нестабильных бляшек, определения риска дистальной эмболизации и других осложнений во время чрескожных вмешательств, для оптимизации техники стентирования и определения причин тромбоза и рестеноза. В исследовании OPUS-CLASS (OCT Compared With IVUS in a Coronary Lesion Assessment), в котором сравнили точность измерений ОКТ и ВСУЗИ на фантомах, измерения площади фантомного сосуда с помощью ОКТ оказались более точными, в то время как площади по ВСУЗИ превосходили истинные на 7-8 % (Kubo T, 2013). В исследованиях *in vivo* площадь сосуда по ВСУЗИ также была больше, чем по ОКТ в среднем на 12,5%, разница была больше в сегментах без стента, чем в стенированных сегментах. Более высокое разрешение ОКТ, чем ВСУЗИ (10-20 мкм против 150-300 мкм аксиально), а также использование контраста при ОКТ способствуют точным измерениям (Рисунок 3) (Gerbaud E, 2016; Kim IC, 2016). Основное преимущество ВСУЗИ это способность визуализировать всю толщину сосуда, и следовательно, возможность оценить величину бляшки. Так только 6,8% нормальных сегментов артерий по КАГ были расценены нормальными по ВСУЗИ (Mintz GS, 1995). Для одновременного использования высокого разрешения и высокой степени распознавания кальция при ОКТ и трансмуральной визуализации при ВСУЗИ в настоящее время ведутся разработки комбинированных ОКТ-ВСУЗИ систем (Mintz GS, 2017).

В мета-анализе 30 исследований методом ВСУЗИ установлено, что стеноз по ВСУЗИ коррелирует со степенью ишемии, а минимальная площадь сосуда менее 2,1-4,4 мм² служит для определения клинически-значимого

стеноза коронарной артерии (Mintz GS, 2017). Однако, в большинстве исследований прогностическая ценность положительных результатов была низкой, и добавление характеристик бляшки к этой модели не улучшало прогностическую способность. В исследованиях методом ОКТ минимальная площадь сосуда, способствующая ишемии, была в пределах 1,6 – 2,4 мм², но прогностическая ценность положительных результатов была лишь немного выше, чем при ВСУЗИ (D'Ascenzo F, 2015). Таким образом, определение фракционного резерва кровотока, то есть разницы между давлением дистально и проксимально от стеноза артерии, остается золотым стандартом диагностики ишемического поражения (Bech GJ, 2001; Tonino PA, 2009).

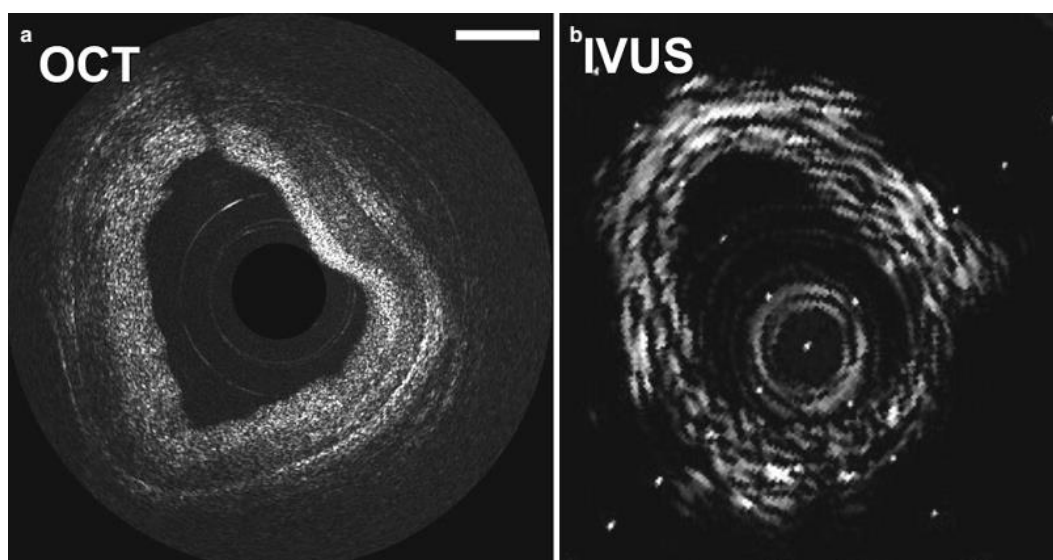


Рисунок 3 - Ранние изображения ОКТ (а) и ВСУЗИ (б). На ОКТ-снимке отчетливо различимы интима, медиа и адвентиция, а также выраженная гиперплазия интимы (Tearney GJ, 1996)

Для оценки тяжести и оптимизации лечения поражений ствола левой коронарной артерии показано ВСУЗИ (Класс рекомендаций Па, уровень В). Было установлено, что минимальная площадь ствола левой коронарной артерии у пациентов в западных странах менее 6 мм² лучше всего коррелирует с фракционным резервом кровотока менее 0,75 и свидетельствует об ишемически значимом стенозе (Jasti V, 2004). В исследовании LITRO (Spanish

Working Group on Interventional Cardiology) у пациентов с минимальной площадью ствола более 6 мм^2 , которым не была проведена реваскуляризация, долгосрочные результаты не отличались от пациентов с минимальной площадью сосуда менее 6 мм^2 , которым была проведена реваскуляризация миокарда, а у пациентов с минимальной площадью сосуда менее 6 мм^2 без реваскуляризации риск неблагоприятных событий был высок (de la Torre Hernandez JM, 2011).

Хотя у применения ОКТ в оценке стеноза ствола левой коронарной артерии существуют ограничения из-за большого диаметра сосуда и необходимости использования контраста, ОКТ может служить для обнаружения нестабильных бляшек в дистальном сегменте левой коронарной артерии (Dato I, 2016).

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2014 года, применение ОКТ показано для оценки механизмов несостоятельности стента (класс IIa, уровень C). Кроме того, проведение ОКТ целесообразно у отдельных пациентов для оптимизации имплантации стента (класс IIb, уровень C) (Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014). Необходимы дальнейшие исследования роли ОКТ при чрескожных коронарных вмешательствах.

Основные сведения об оптической когерентной томографии

ОКТ - метод светооптической визуализации сосудистой ткани *in vivo* с сверхвысокой разрешающей способностью 10-20 мкм. Физический принцип основан на измерении времени задержки отраженного оптического излучения инфракрасного диапазона от тканей (Huang D., 1991). Было показано, что ОКТ изображения сопоставимы с данными гистологии соответствующей ткани (Jang I.K., 2005). Уникальные возможности делают ОКТ эффективным методом прижизненной визуализации сосудов как в научных исследованиях, так и в ежедневной клинической практике.

Устройство для проведения ОКТ состоит из источника света, контрольного зеркала и фотодетектора (Рисунок 4). Принцип метода заключается в интерференционном приеме света инфракрасного диапазона от исследуемой ткани. Излученный датчиком инфракрасный свет разделен на 2 луча, один из которых поступает на исследуемую ткань, другой - на контрольное зеркало оптического волокна. Затем производится анализ изменений интенсивности и времени задержки света после отражения от контрольного зеркала или обратного рассеивания от ткани. Интенсивность и время задержки отраженного света зависят от рефрактерных свойств различных компонентов ткани (Prati F., 2010). Полученная информация обрабатывается с помощью математического алгоритма и формируется скан исследуемой области.

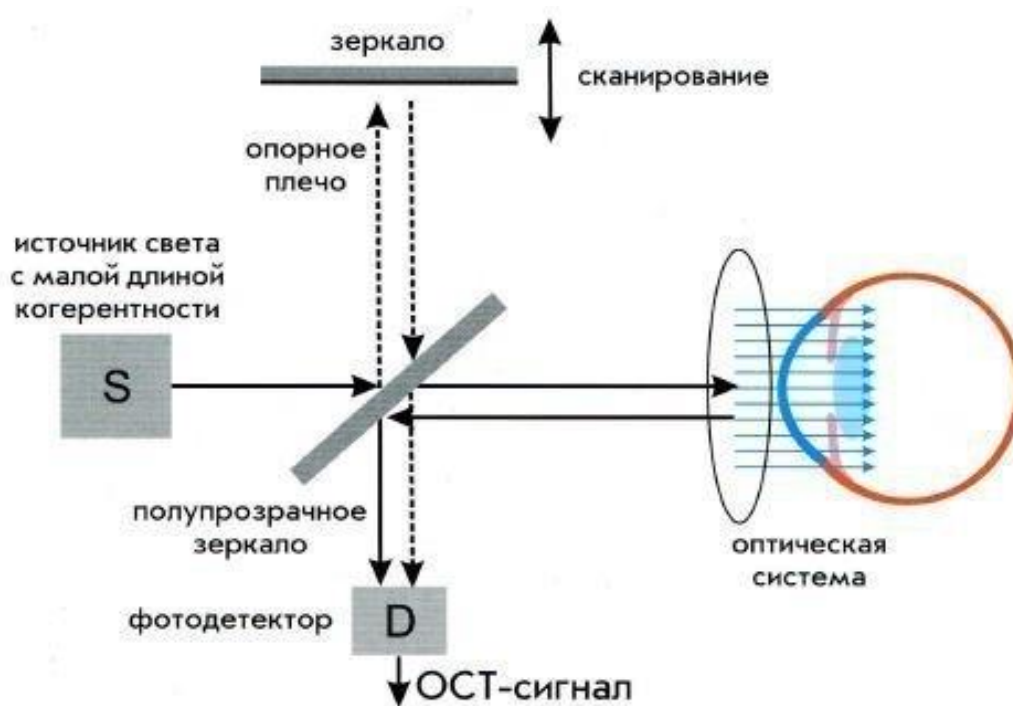


Рисунок 4 - Схема работы основы ОКТ-системы – интерферометра.

Полупрозрачным зеркалом производится расщепление световых импульсов излучения в соотношении 50/50; часть пучка направляется на исследуемую ткань, другая — на отражающее зеркало (контрольная составляющая). Определенная глубина исследования «слоя», от

которого происходит отражение, задается изменением положения зеркала

Впервые Huang et al. (Huang D., 1991) в 1991 году продемонстрировали ОКТ, как новый метод диагностики, который впоследствии достаточно быстро нашел широкое применение в офтальмологии для диагностики болезней сетчатки (Puliafito C.A., 1995). В 1996 году Brezinski et al., получив ОКТ-изображения атеросклеротической аорты в посмертном материале, впервые предложили внутрисосудистое применение метода (Brezinski M.E., 1996). Jang et al. были первыми, кто стали применять внутрисосудистую ОКТ *in vivo* (Jang IK, 2001). В *ex vivo* исследованиях Yabushita et al. показали корреляцию параметров ОКТ-изображений и посмертных образцов артерий с фиброзными, фиброзно-кальцифицированными и липидными бляшками. Было показано, что высокое разрешение ОКТ позволяет идентифицировать морфологию атеросклеротической бляшки, причём для фиброзных бляшек чувствительность и специфичность метода варьировала в пределах 71-98%, фиброзно-кальцифицированных – 95-97% и липидных – 90-94% (Yabushita H, 2002). Jang et al. исследовали применение ОКТ для визуализации компонентов атеросклеротической бляшки *in vivo* и продемонстрировали лучшую диагностическую способность ОКТ по сравнению со внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (ВСУЗИ) в распознавании гиперплазии интимы и скопления липидов (Jang IK, 2002).

Виды оптически-когерентных систем

К настоящему времени разработаны два поколения ОКТ-систем: первое поколение – ОКТ во временной области (time-domain-TD-OCT) и второе поколение – ОКТ в частотной области (frequency domain OCT - FD-OCT) (Tearney G.J., 2012). В первом поколении систем ОКТ (M2 system; LightLab Imaging, Westford, MA) изменялось положение контрольного зеркала для получения изображения тканей на различной глубине. Это приводило к

относительно медленной частоте кадров - 15 кадров/сек (frames per second), а скорость автоматической тракции проводникового катетера по сосуду составляла 1,0 мм/с. Известно, что кровь значительно ослабляет ОКТ-сигнал (Brezinski M, 2001), поэтому стали использовать проксимальную окклюзию исследуемой коронарной артерии баллонным катетером с последующим омыванием катетера контрастным раствором. В другой модификации первого поколения ОКТ – системе МЗ-системы со скоростью 20 кадров/секунду, также оставалась необходимость кратковременной окклюзии. Во втором поколении - ОКТ в частотной области (C7 System; LightLab Imaging Inc) используются фиксированное контрольное зеркало и перестраиваемый источник света (swept-source OCT) с длиной волны 1250-1350 нм, позволяющие одновременно записывать отражения с разной глубины тканей. Это повысило скорость частоту смены кадров от 100 кадров/сек в системах C7XR и Plumien до 180 кадров/сек в модели Plumien Optis, а также избавило от необходимости окклюзии артерии. С повышением частоты кадров увеличилась скорость автоматической тракции катетера по сосуду до 20 - 36 мм/с на длину 55-75 мм и снизился объем интракоронарного введения контрастного вещества (Fujimoto J., 2015). В систему Plumien дополнительно интегрировано измерение фракционного резерва кровотока для оценки функциональной значимости умеренного коронарного стеноза и принятия решения о необходимости реваскуляризации (Рисунок 5) (De Bruyne B, 2012; Pijls N.H., 2007). Также возможна 3D реконструкция от комбинации множества сканов и имеется возможность удаленного контроля. Было доказано, что ОКТ в частотной области эффективно и безопасно, обладает более высоким разрешением, чем ОКТ во временной области (Takarada S., 2010; Fedele S., 2012; Yoon J.H., 2012).

Оптическая когерентная томография в диагностике нестабильной бляшки и острого коронарного синдрома

Неизменённая коронарная артерия визуализируется на ОКТ как 3-слойная структура толщиной не более 1,2 мм (Prati F., 2010). Интима представлена ярким высокоинтенсивным сигналом, медиа - гомогенным сигналом низкой интенсивности и адвентиция - гетерогенным сигналом высокой интенсивности (Рисунок 6). Атеросклеротическая бляшка представлена очаговым утолщением интимы артерии или потерей нормальной архитектоники сосуда (Tearney G.J., 2012).






2004	2007	2009	2011	2012
M2 System	M3 System	C7XR™ System	ILUMIEN™ System	ILUMIEN™ OPTIS™
				
Occlusion balloon + ImageWire™		Occlusion-free Flush	FFR and OCT System	2 nd Gen FFR and OCT System

Рисунок 5 - Несколько поколений ОКТ-систем: M2-системы; M3-системы; Системы C7XR; Системы Ilumien; Системы Ilumien Optis

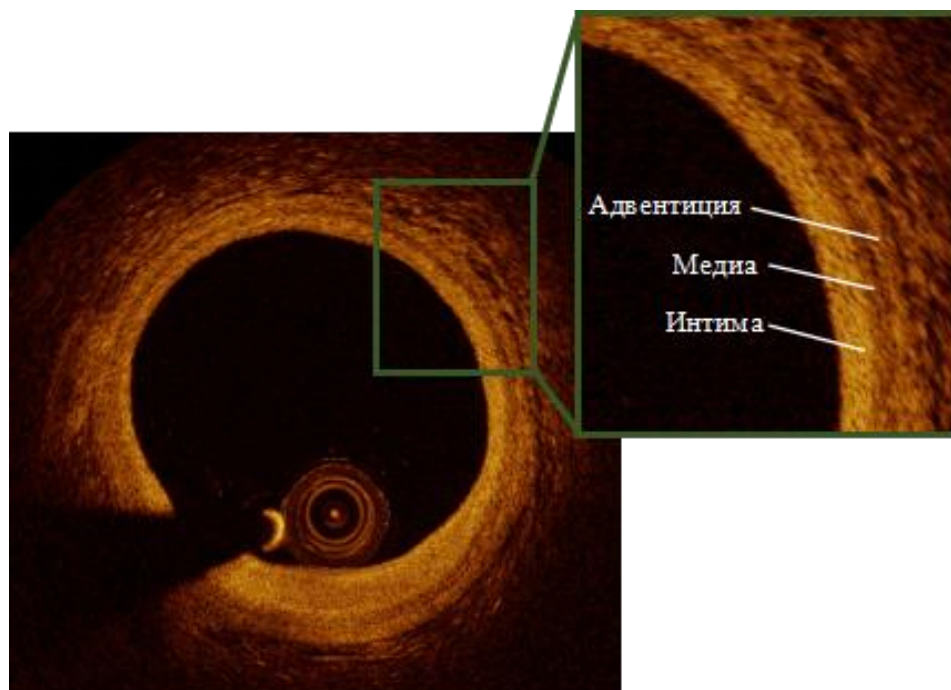


Рисунок 6 - Интактная коронарная артерия. Хорошо визуализирована 3-слойная структура: интима, медиа, адвентиция

Оптическая когерентная томография определяет фиброзную бляшку как относительно гомогенную область с интенсивным сигналом, в отличие от кальцифицированных бляшек, которые представляют собой гетерогенные зоны слабого сигнала с четкими границами (Гладкова Н.Д., 2007). Липидное ядро визуализируется как гомогенная область со слабым сигналом и размытыми границами, покрыто фиброзной капсулой (Рисунок 7). Так как свет инфракрасного диапазона не проникает через липидную ткань, то ОКТ не может быть использована для измерения глубины и объема липидного ядра (Tearney G.J., 2012).

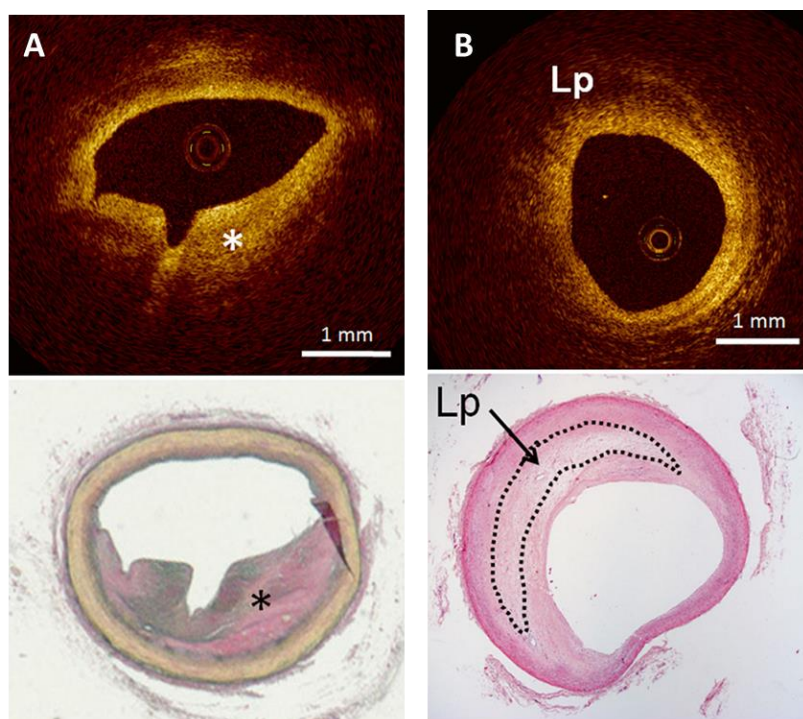


Рисунок 7 - ОКТ-снимки фиброзной (А) и липидной (В) бляшек и соответствующие им гистологические изображения

Исследование Tearney et al. (2003) выявило, что ОКТ позволяет с высокой точностью идентифицировать макрофаги, наполненные холестерином (пенистые клетки) (Tearney G.J., 2003). Высокая плотность макрофагов часто определяется на границе фиброзной капсулы и липидного ядра, и на ОКТ представлена яркими точками высокой интенсивности (Tearney G.J., 2012). Также ОКТ способна идентифицировать неоваскуляризацию сосудистой ткани. На изображениях микрососуды представлены в минимум в 3-х последовательных изображениях виде маленьких черных точек диаметром 50-100 мкм (Tearney G.J., 2012).

Понимание патофизиологических механизмов образования нестабильной бляшки необходимо для диагностики, лечения и профилактики ОКС. Известно, что фиброатерома с тонкой покрышкой является предшественником разрыва бляшки с последующим тромбозом (Naghavi M., 2003), что, в свою очередь, является наиболее частой причиной внезапной коронарной смерти, инфаркта миокарда и ОКС (Fuster V., 1992).

Фиброатерома с тонкой покрышкой чаще выявлялась у пациентов с нестабильной, чем со стабильной стенокардией (Jang I.K., 2005; Kubo T., 2010), а при ОКС – в группе с разрывом бляшки, чем без разрыва (52,9% против 19,0%, $p=0,029$) (Vergallo R., 2014).

Согласно гистологическим исследованиям, нестабильные бляшки имеют следующие характеристики (Virmani R. 2000; Vancraeynest D., 2011): тонкую фиброзную капсулу (≤ 65 мкм), большое липидное ядро, неоваскуляризацию, инфильтрацию фиброзной капсулы активированными макрофагами. По ОКТ фиброатеромой с тонкой покрышкой является липидная бляшка с углом липидного ядра более 90° и толщиной фиброзной капсулы менее 65 мкм в самой тонкой ее части. ВСУЗИ лучше подходит для визуализации глубоких структур сосуда, в частности для определения объема атеромы, но его разрешающая способность не достаточна для измерения толщины тонкой фиброзной покрышки фиброатеромы (Nissen S.E., 2001). Xie Z. et al. были исследованы 88 липидных бляшек и выявлена значимая обратная корреляция между толщиной фиброзной капсулы на ОКТ и объемом атеромы при ВСУЗИ ($r=-0,28$, $p=0,009$) (Xie Z., 2015). Кроме точного измерения толщины фиброзной капсулы, ОКТ способно определить неоваскуляризацию и инфильтрацию ткани макрофагами, что делает её подходящим инструментом в диагностике нестабильной бляшки (Капутин М.Ю, 2015). В частности, в исследовании Kume et al. с помощью ОКТ с чувствительностью 90% и специфичностью 79% диагностировали фиброатерому с тонкой покрышкой (Kume T., 2009).

Нестабильность бляшки ассоциируется с неоваскуляризацией, то есть развитием новых микрососудов. У бляшек, содержащих микрососуды, фиброзная капсула была тоньше (56 ± 20 мкм против 75 ± 30 мкм, $p<0,001$), угол липидного ядра - больше ($254^\circ\pm 66^\circ$ против $222^\circ\pm 65^\circ$, $p=0,024$), а липидное ядро – длиннее (13 ± 5 мм против 10 ± 6 мм, $p=0,007$) (Tian J., 2012).

Патологоанатомические и клинические исследования показали, что инфильтрация и накопление макрофагов – важные механизмы в возникновении ‘уязвимых’ бляшек (Virmani R., 2000). Активированные

макрофаги вырабатывают повышенное количество матричных металлопротеиназ и катепсинов, которые уменьшают выработку коллагена и индуцируют апоптоз гладкомышечных клеток, что может провоцировать разрыв бляшки (Shah P.K., 1995). Плотность инфильтрации макрофагов в фиброатероме с тонкой покрышкой была выше, чем в бляшках без фиброатеромы ($0,57 \pm 0,50\%$ против $0,41 \pm 0,31\%$, $p=0,08$), и выше у пациентов с ОКС, чем со стабильной стенокардией ($0,51 \pm 0,43\%$ против $0,37 \pm 0,26\%$, $p=0,04$) (Minami Y., 2015). Более поверхностное расположение макрофагов (<50 мкм от поверхности сосуда) в сравнении с относительно глубоким (>50 мкм от поверхности сосуда) в ОКС-зависимых артериях было предиктором их повреждения ($p=0,035$) (MacNeill V.D., 2004). Наличие кристаллов холестерина часто ассоциируется с характеристиками “уязвимой” бляшки у пациентов с ОКС в инфаркт-зависимых артериях, а именно с инфильтрацией макрофагами, наличием микрососудов, разрывом бляшки и тромбозом. Частота наличия кристаллов холестерина была значительно выше у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с ОКС без подъема сегмента ST ($50,8\%$ против $34,7\%$; $p=0,032$, Рисунок 8) (Dai J., 2016).

Коронароангиография признана «золотым стандартом» в диагностике ОКС. Однако она не способна распознавать внутрисосудистые структуры, в то время как ОКТ, благодаря высокому разрешению способна диагностировать морфологию атеросклеротической бляшки, вызвавшей ОКС, и следовательно выявлять механизм развития ОКС у конкретного пациента. Известно, что коронарный тромбоз вносит наибольший вклад в развитие ОКС. Выделены три наиболее часто встречающихся механизма, лежащих в основе ОКС (Рисунок 9): разрыв бляшки, эрозия бляшки и кальцифицированный узел (Naghavi M., 2003; Virmani R., 2000).

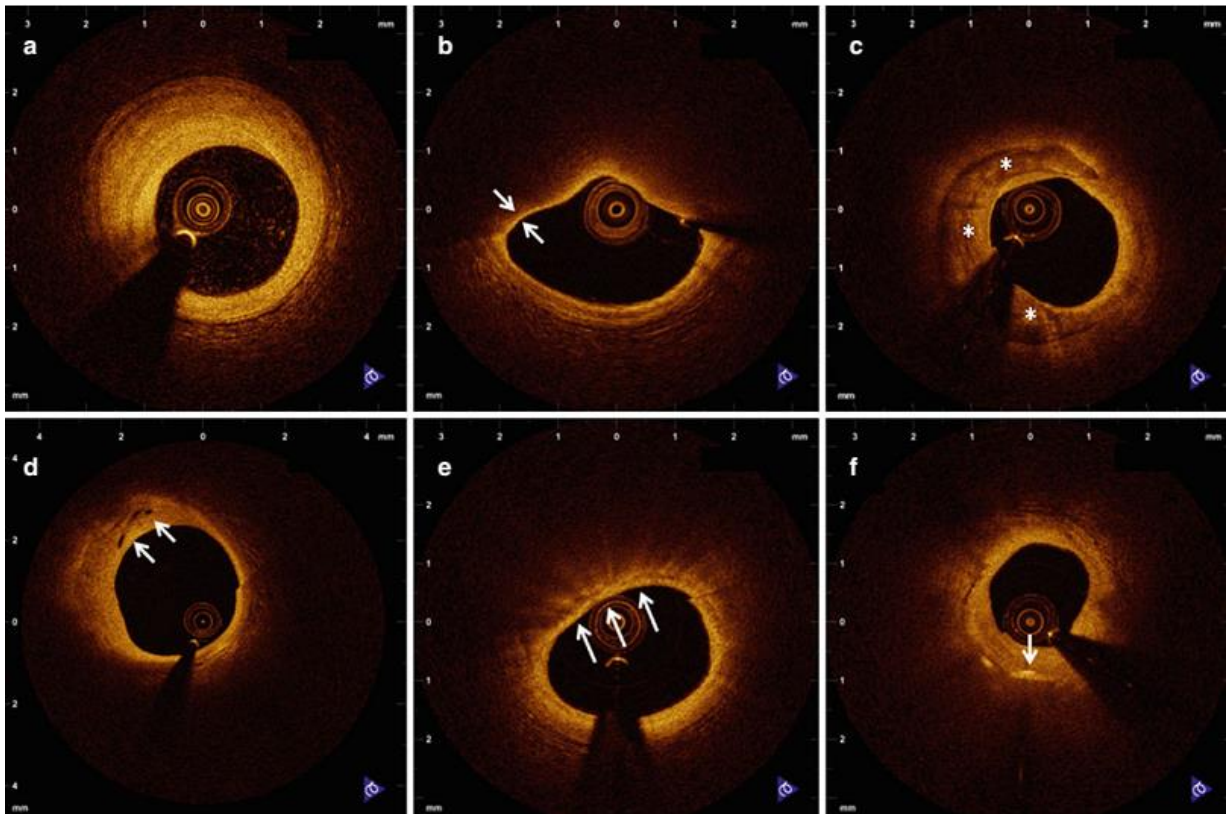


Рисунок 8 - ОКТ-снимки основных характеристик бляшки: (а) Фиброзная бляшка; (b) Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой (с) Кальцификация; (d) Неоваскуляризация; (e) Макрофагальная аккумуляция; (f) Кристаллы холестерина (Адаптировано из Jang I.K. et al, 2015)

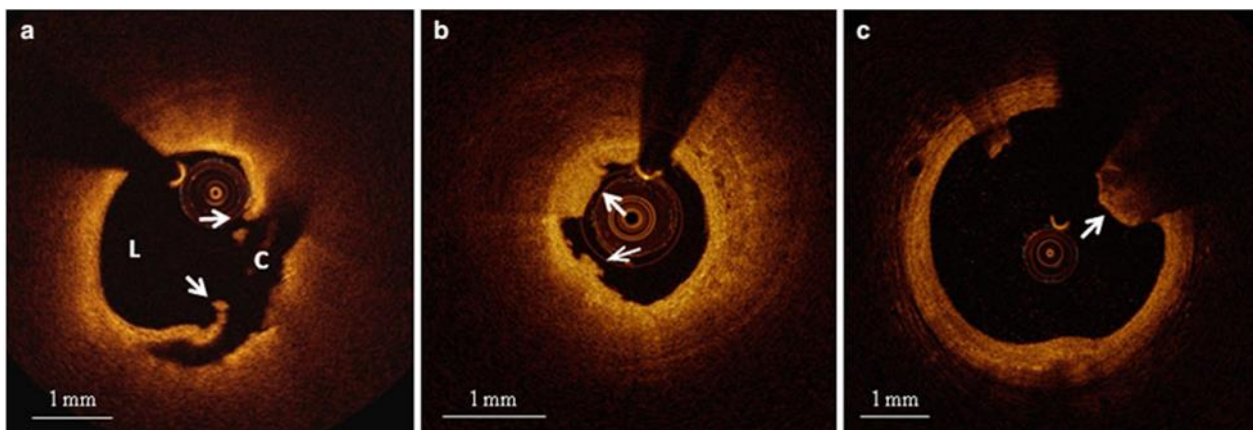


Рисунок 9 - ОКТ-снимки различных морфологий бляшки: (а) Разрыв бляшки (стрелками отмечены разрушенная фиброзная капсула между просветом сосуда (L) и полостью разрыва (C)); (b) эрозия бляшки (стрелками отмечен тромб); (с) кальцинированный узел (стрелками отмечен узловый кальцинат) (Адаптировано из Jang I.K. et al., 2015)

Jia et al. (2015) был разработан алгоритм классификации морфологии бляшки in vivo при ОКС (Рисунок 10), и дано определение кальцифицированного узла и эрозии с разделением на достоверную и возможную эрозии.



Рисунок 10 - Алгоритм диагностики морфологии атеросклеротической бляшки при остром коронарном синдроме (Адаптировано из Jia et al, 2015)

В более ранних исследованиях использовалось определение эрозии бляшки, основанное на патологоанатомических данных. Новые диагностические критерии для ОКТ-эрозии и ОКТ-кальцифицированного узла составлены с учетом имеющихся у метода ограничений. Достоверная эрозия определяется при наличии прикрепленного тромба и визуализации интактной бляшки (Рисунок 11). Возможная эрозия характеризуется отсутствием тромба, но наличием неровной интимы или при затруднении распознавания нижележащей структуры бляшки из-за затемнения тромба, но отсутствии липидных и кальцинированных бляшек в прилегающих областях. Кальцифицированный узел определяется как бляшка с разрывом фиброзной

капсулы, покрывающей выступающий в просвет сосуда поверхностно расположенный узловой кальцинат с прикрепленным тромбом и кальцинатами проксимально и/или дистально от места поражения (Jia H, 2013). Для разрыва бляшки характерно наличие липидной бляшки с разрывом фиброзной капсулы, возможно образование полости (Рисунок 12).

Разрыв бляшки является самой частой причиной острого коронарного синдрома (Virmani R, 2006). Вторым по частоте механизмом по развитию ОКС является эрозия бляшки, характеризующаяся наличием внутрисосудистого тромба без признаков разрыва бляшки (Kramer MC, 2010). При патологоанатомическом исследовании van der Wal et al. (1994) выявили, что разрыв бляшки в 60% случаев являлся причиной внезапной коронарной смерти, а причиной оставшихся 40% летальных случаев была эрозия бляшки (van der Wal A.C 1994). В исследовании Jia et al. (2013), в котором было обследовано 126 пациентов с ОКС методом ОКТ, эрозия чаще встречалась у пациентов ОКСбпСТ и в более молодом возрасте по сравнению с разрывом бляшки. При эрозии определялась более толстая фиброзная капсула, меньшее липидное ядро и менее выраженный стеноз артерии по сравнению со случаями разрыва бляшки (Jia H., 2013).

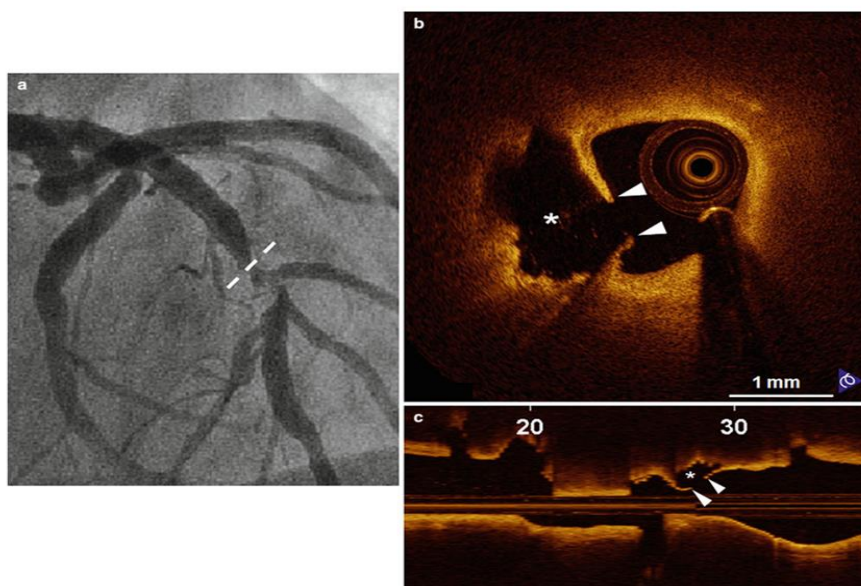


Рисунок 11 - Клинический случай разрыва бляшки в передней межжелудочковой артерии у 57-летнего мужчины с ИМпСТ. На КАГ показан стеноз в средней части передней межжелудочковой артерии. На поперечных ОКТ-снимках (b,c) указаны фиброзная капсула (стрелками) и образовавшаяся внутри бляшки полость (астерикс) (Jia et al., 2013)

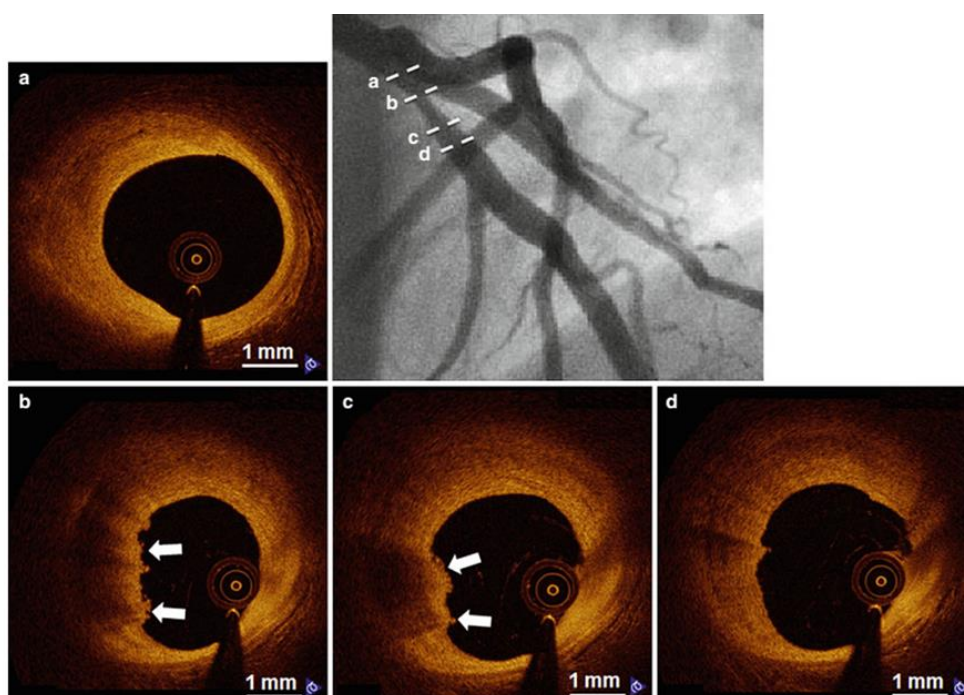


Рисунок 12 - Клинический случай эрозии бляшки в передней межжелудочковой артерии у 31-летнего мужчины с ИМбпСТ. Стрелками указан прикрепленной к фиброзной бляшке тромб (b, c). Поперечные снимки проксимально (a) и дистально (b) от эрозии (Jia et al., 2013)

В исследовании Farb et al. (1996) эрозия бляшки по сравнению с разрывом чаще встречалась у более молодых пациентов, женщин, пациентов с меньшей степенью стеноза, а также характеризовалась меньшей кальцификацией и инфильтрацией макрофагами (Farb A, 1996). Ino et al. (2011) при ОКСпСТ выявили более высокую частоту разрыва бляшки (70% против 47%, $p=0,033$) и фиброатерому с тонкой покрышкой (78% против 49%, $p=0,008$), чем при ОКСбпСТ. Площадь разрыва бляшки была значительна больше при ОКСпСТ, чем при ОКСбпСТ (Ino Y., 2011). Эрозии бляшки соответствует меньший объем остаточного тромба перед стентированием (белый тромб: $0,41 \text{ мм}^3$ против $1,52 \text{ мм}^3$; $p=0,001$; красный тромб: 0 мм^3 против $0,29 \text{ мм}^3$; $p=0,001$) (Saia F., 2015). Эрозия бляшки, вызвавшая ОКС, ассоциировалась с более долгосрочным прогнозом, чем её разрыв (Yonetsu T., 2016). В исследовании Prati et al. (2013) у 31 пациентов с эрозиями бляшки, вызвавшими ИМпСТ, и умеренным стенозом по коронароангиографии ОКТ проводилась после тромбэктомии, и в одной группе использовалась двойная антиагрегантная терапии без ЧКВ, в другой – ангиопластика со стентированием. Через 2 года пациенты в обеих группах не имели симптомов стенокардии, что позволило выдвинуть гипотезу о том, что при ОКС с эрозией бляшки и умеренным стенозом может быть выбрана тактика без стентирования (Prati F., 2013). В другом исследовании также тестировалась гипотеза о возможной консервативной терапии при эрозии бляшки (Jia et al, 2016). Пациентам с ИМпСТ, вызванным эрозией бляшки и стенозом инфаркт-зависимой артерии менее 70%, была выбрана антитромботическая терапия без стентирования. У 78% пациентов наступило снижение объема тромба на ОКТ-контроле через 1 месяц наблюдения, у 33% – наступил полный лизис тромба. За время наблюдения одному пациенту потребовалась повторная реперфузия, один пациент умер от желудочно-кишечного кровотечения, у остальных пациентов не было симптомов ишемии за весь период наблюдения (Рисунок 13).

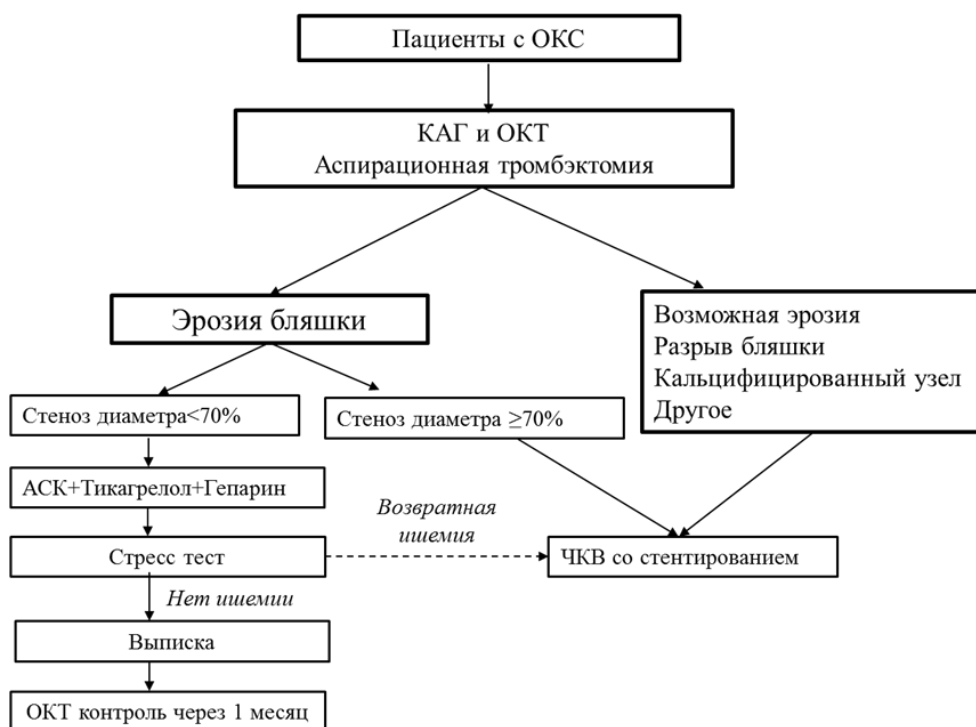


Рисунок 13 - Схема проведения ЧКВ со стентированием у пациентов с различными морфологическими вариантами ОКС (Адаптировано из Jia, 2016)

1.3 Кардиоспецифичные биомаркеры-предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ОКС, пентраксин-3

Кардиоспецифичные биомаркеры – биохимические маркеры повреждения миокарда (Reichlin T, et al. N Engl J Med 2009, Шаленкова М.А, 2013). Повышение уровней тропонина I и T, МВ фракции креатинкиназы (МВ КФК) свидетельствует о повреждении миокарда вследствие некроза миокардиоцитов, но не дает информации о механизме развития повреждения и не позволяет дифференцировать ишемические и не ишемические причины повреждения (Thygesen K, 2012). Такие клинические состояния как, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, миокардит и некоторые другие, также могут вызвать повышение кардиоспецифичных биомаркеров (Korff S, Heart 2006). Наиболее чувствительными и специфичными маркерами к поражению миокарда являются тропонины (Васюк Ю.А, 2008). Повышение

уровня тропонина определяется как значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения для популяции. Важно определить нарастание, пик и снижение уровней кардиоспецифических ферментов, чтобы отличить острое повышение от хронического, которое может быть связано со структурными заболеваниями сердца (Дорофейков В.В., 2008). Тропонин в крови повышается через 6–8 часов от начала заболевания и достигает пика к 24 часам (Руда М.Я., 2014). Тропонин должен быть измерен сразу же при поступлении в стационар, через 6 и 12 часов после начала симптомов, для выявления точки отсчета и последующей динамики (уровень рекомендаций А) (Руда М.Я., 2014). Концентрация тропонинов может длительно оставаться высокой (рис.14), например повышение тропонина I может наблюдаться до 10 суток, а тропонина Т – до 14 суток после начала ИМ (Thygesen K, 2010). Для диагностики повторных некрозов миокарда, если они развиваются в ближайшие 2 недели, могут быть использованы «короткие» биомаркеры: МВ КФК, миоглобин, белок, связывающий жирные кислоты 3 (Воевода М.И., 2011; Мартынов А.И., 2012; Мухтаров Т.А., 2016). Для диагностики крупноочагового ИМ, каким, как правило, бывает ИМпST, достаточна чувствительность и МВ КФК. В последние годы предпочтительным считается определение не активности, а массы МВ КФК (Apple FS, 2003).

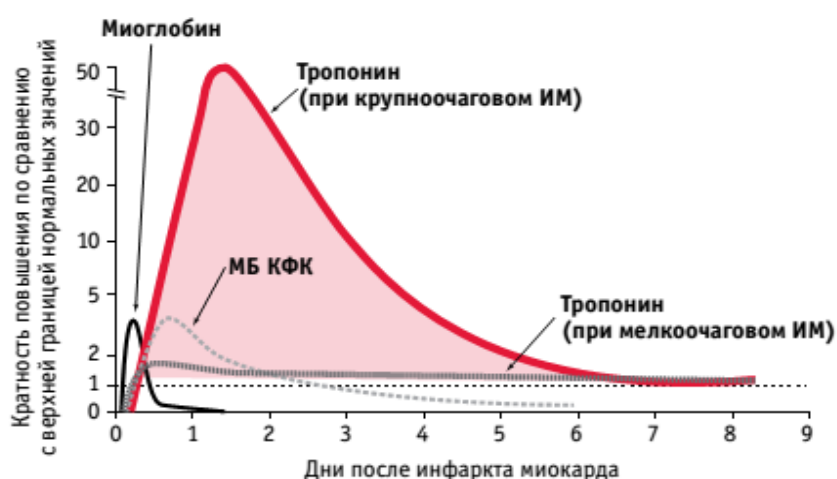


Рисунок 14 - Динамика изменений кардиоспецифических ферментов при остром ишемическом повреждении миокарда

Пентраксин-3 как новый биомаркер инфаркта миокарда

В дополнении к известным факторам риска ССЗ, таких как диабет, артериальная гипертензия и другие, недавние исследования показали связь между маркерами воспаления, в том числе пентраксина-3, и возникновением и прогрессированием ССЗ (Willerson JT, 2004; Inoue K, 2012). Пентраксин-3 – белок острой фазы из семейства пентраксинов, к которому относятся также С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид Р. Высокочувствительный СРБ (вчСРБ) является на сегодняшний момент самым изученным биомаркером, встречающимся при ОКС (Петюнина О.В., 2010). Были изучены ассоциации повышенного вчСРБ с некоторыми факторами риска ССЗ: абдоминальным типом ожирения, гипергликемией и гипертриглицеридемией, низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (Евстифеева С.Е., 2014). Множество исследований показали использование вчСРБ как биомаркера субклинического атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (Albert MA, 1994). У пациентов с нестабильной стенокардией показатели СРБ более 3мг/л при поступлении в стационар были связаны с повышенной частотой повторных ишемических событий и реваскуляризаций (Liuzzo G, 1994). При ОКС концентрации СРБ ассоциировались с достоверно повышенной смертностью в 30-дневный период наблюдения, но не с повышенной частотой повторных инфарктов миокарда (James SK et al, 2003). ВчСРБ наряду с тропонином Т были независимыми предикторами смертности в долгосрочный период наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией (Lindahl B., 2000). Эти данные свидетельствуют о сосудистом воспалении как дополнительном факторе для стратификации сердечно-сосудистого риска. Однако, повышение вчСРБ может быть вызвано различными факторами, не связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Пентраксин-3 является чувствительным и специфичным маркером ССЗ, так как клетки сосудов продуцируют большое количество пентраксина-3 во время воспаления и уровень циркулирующего пентраксина-3 повышается

при некоторых патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, таких как атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, инфаркт миокарда (Fornai F., 2016; Norata GD, 2010). Пентраксин-3 был предложен ранним индикатором инфаркта миокарда (Peri, G., 2000.), нарастание его уровней в системном кровотоке достигает пика через 6-8 часов от начала развития инфаркта миокарда и его уровень возвращался к нормальному в среднем через 48 часов от развития симптомов, в то время как СРБ достигает пика только через 36-48 часов (Рисунок 15). В то время как СРБ продуцируется гепатоцитами, пентраксин-3, признанный специфический маркер ССЗ, продуцируется главным образом в нейтрофилах, макрофагах и эндотелиальных клетках. Резкое повышение системного уровня пентраксина-3 во время острой фазы инфаркта миокарда обусловлено его быстрым высвобождением в системный кровоток из специфических гранул нейтрофилов (Mantovani A, 2003; Jaillon S., 2007). Учитывая избытие нейтрофилов в крови и тканях в острой фазе воспалительной реакции, они признаны основными источниками преходящего повышения пентраксина-3 при ИМпСТ (Jaillon S., 2007).

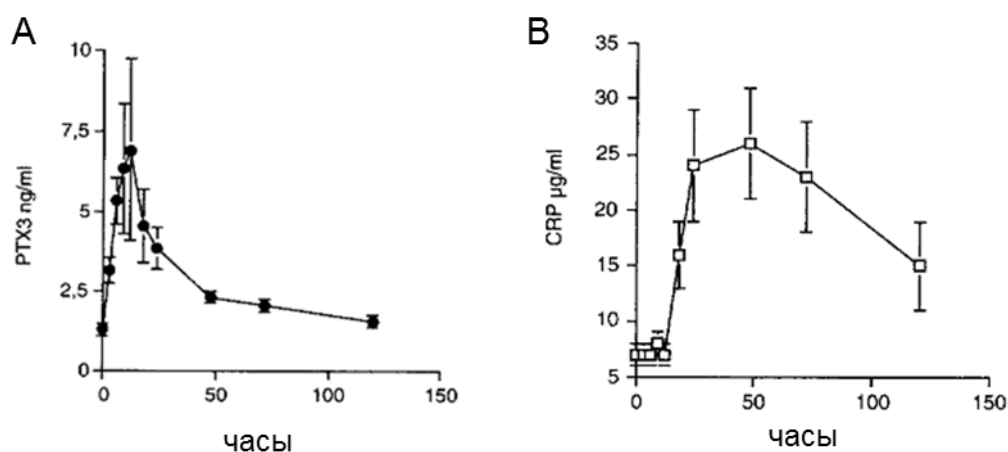


Рисунок 15 - Динамика изменений концентраций пентраксина-3 (А) и СРБ (В) у пациентов с острым инфарктом миокарда от момента поступления в стационар (Peri, G., 2000)

В исследовании Kimura et al. (2014) выявлено, что пентраксин-3 являлся предиктором ослабленной реперфузии после ЧКВ (Kimura S, 2014). В работе Latini R. et al. (2004) было исследовано 748 пациентов с ИМпСТ, уровни биомаркеров ССЗ, включая пентраксин-3, С-реактивный белок (СРБ), мозговой натрийуретический гормон (NT-proBNP), тропонин Т были измерены в первый день от начала развития болезни, при этом только пентраксин-3 явился предиктором 3-месячной смертности (Latini R, 2004). Эти результаты согласуются с другими исследованиями, где пентраксин-3 был независимым предиктором развития дисфункции левого желудочка и смертности в однолетнем периоде наблюдения после перенесенного ИМпСТ (Tomandlova M, 2015).

Уровень пентраксина-3 был ассоциирован с тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (СН), определенной по шкале SYNTAX и GENSINI, в отличие от СРБ (Karakas MF, 2013). В исследовании Bryniarski KL. et al. показано, что высокий балл по шкале SYNTAX отражает нестабильность АСБ, а у пациентов с более высоким баллом по шкале SYNTAX чаще диагностировали липидные бляшки и фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулой (Bryniarski KL, 2017). Основными характеристиками нестабильной бляшки являются большое липидное содержимое, большое некротическое ядро, тонкая фиброзная капсула, инфильтрированная макрофагами, и позитивное ремоделирование артерии (Vancraeynest D, 2011). Koga et al. (2015) впервые показали обратную связь системных уровней пентраксина-3 с толщиной фиброзной капсулы, определенной по ОКТ, и индексом ремоделирования по ВСУЗИ, и также выявили, что пентраксин-3 является предиктором наличия фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулы у пациентов со стабильной стенокардией (Koga, 2015).

Основываясь на этих фактах, можно предположить, что пентраксин-3 является одновременно биомаркером инфаркта миокарда, а также прогностическим маркером исходов ИМ. Однако, взаимосвязь пентраксина-3

с морфологическими особенностями инфаркт-зависимой артерии при ИМпST не была изучена.

Таким образом, разрыв и эрозия бляшки вносят основной вклад в развитие острого коронарного синдрома, а оптическая когерентная томография является оптимальным методом диагностики морфологических характеристик бляшки и тромба. Существуют данные, что при эрозии и разрыве бляшки могут применяться разные стратегии ЧКВ. Установление факторов, ассоциированных с разрывом и эрозией бляшки, поможет в профилактике, диагностике и лечении этих самых часто возникающих морфологических вариантов ОКС. В то же время остается актуальным поиск новых чувствительных и специфичных биомаркеров неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Пентраксин-3 имеет высокий потенциал в диагностике инфаркта миокарда, его связь с морфологией бляшки при оптической когерентной томографии и неблагоприятными исходами после инфаркта миокарда требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России г. Уфа в отделении рентгеноэндоваскулярных методов диагностики совместно с отделением кардиологии 2ой Клинической больницы Харбинского Медицинского Университета. Изначально в соответствии с критериями включения были проанализированы данные 165 последовательно отобранных пациентов с ИМпСТ, прошедших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с ОКТ-визуализацией.

2.1. Ангиографическое исследование больных с ОКСпСТ

Пациенты были отобраны в соответствии с критериями включения и невключения:

Критерии включения:

- 1) Установленный диагноз ИМпСТ;
- 2) Проведение первичного ЧКВ;
- 3) Проведение ОКТ-визуализации;

Критерии невключения:

- 1) Нестабильность гемодинамики и электрическая нестабильность сердца;
- 2) Общее время ишемии более 12 часов;
- 3) Ранее установленный стент в инфаркт-зависимую артерию;
- 4) Множественные инфаркт-связанные артерии;
- 5) Поражение ствола левой коронарной артерии;
- 6) Почечная недостаточность (сывороточный креатинин $>2,0$ мг/дл);
- 7) Выраженные поражения печени;
- 8) Острые воспалительные заболевания;
- 9) Аллергия на контраст;
- 10) Установленный электрокардиостимулятор;

11) Недостаточное качество изображения при ОКТ.

Критериями для определения ИМпСТ являлись непрекращающаяся более 30 минут загрудинная боль, прибытие в больницу в течение 12 часов от начала симптомов, подъем сегмента ST > 0,1 мВ в двух последовательных отведениях или новая блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, повышение кардиоферментов (креатинкиназы МВ или тропонина I).

Согласно указанным критериям исключения, из исследования выбыли 40 пациентов: у 27 – время от начала симптоматики до реперфузии было больше 12 часов, у 8 пациентов был установлен стент в инфаркт-зависимую артерию, у 2 пациентов было обнаружено поражение ствола левой коронарной артерии, у 3 пациентов качество записанных ОКТ-изображений было недостаточно для анализа. После ОКТ анализа у 2 пациентов была установлена спонтанная диссекция коронарных артерий, у 1 пациента диагностирован спазм, у 5 – был обнаружен выраженный стеноз сосудов, у 2 пациентов не было найдено никаких патологических изменений в коронарных артериях. Таким образом, в исследование включено 115 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 82 пациента с разрывом бляшки и 2-я группа – 33 пациента с эрозией бляшки. Дизайн исследования представлен на рисунке 16.



Рисунок 16 - Дизайн исследования

Методы исследования:

1. Лабораторные тесты на кардиоспецифические биомаркеры
2. Анализ плазмы крови на пентраксин-3 методом высокочувствительной ИФА
3. Анализ электрокардиограмм
4. Коронарография (КАГ)
5. ОКТ-визуализация
6. Эхокардиография (ЭхоКГ)
7. Наблюдение (Follow-up) в течение 1 года.

Аппаратура и методика проведения коронарографии

Коронарография и стентирование проводилась на ангиографических установках фирмы Siemens Artis Zee Ceiling и Siemens Artis Zee Biplan (Siemens, Германия) и Phillips Allura (Phillips).

Перед чрескожным вмешательством (ЧКВ) пациенты получали аспирин 300 мг, тикагрелол 180 мг, нефракционированный гепарин 100 Ед/кг. Коронароангиография была выполнена после назначения 100-200 мг нитроглицерина трансрадиальным или трансфemorальным доступами с использованием 6F или 7F проводниковых катетеров по методике M.P. Judkins (1967) с ретроградным проведением специально смоделированных катетеров для левой (Judkins Left) и правой (Judkins Right) венечных артерий и записью в стандартных проекциях. При проведении КАГ был использован неионный йодсодержащий контрастный препарат – йодоксанол (Iodixanol). Пациентам с 0-2 баллами по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) была выполнена аспирационная тромбэктомия катетером Export (Medtronic CardioVascular, Santa Rosa, США) для восстановления антеградного кровотока. Пациентам не проводилась тромболитическая терапия перед ЧКВ.

При анализе коронарограмм учитывали преимущественный тип кровоснабжения, локализацию, степень и распространенность

атеросклеротического поражения венечных артерий, степень поражения дистального русла венечных артерий, наличие условий для хирургической реваскуляризации миокарда. После визуального определения стеноза проводили его компьютерный анализ коронарограмм, используя прикладной программный комплекс цифровой ангиографической системы. Для уменьшения элемента субъективизма, коронарограмму оценивали два специалиста, независимо друг от друга, после этого давали заключение о характере поражения коронарных артерий у больного.

Данные КАГ оценивали по классификации, принятой в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева АМН РФ, согласно которой выделяли 4 степени сужения КА: 1 степень – до 50%, 2 степень – 50–74%, 3 степень – более 75%, 4 степень – окклюзия коронарных артерий.

Коронарный кровоток оценивался, согласно «Руководству ESC по ведению больных ИМ с подъемом ST (2008)», по ангиографическим градациям степени восстановления коронарного кровотока (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI) и перфузии миокарда (myocardial blush grade, MBG) до и после тромбэктомии (Chesebro JH, 1987).

Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI:

1. TIMI 0 (отсутствие кровотока) – отсутствие антеградного поступления контрастного вещества дистальнее места окклюзии. TIMI 1 (минимальный кровоток) – контраст поступает дистальнее места окклюзии, но в небольших количествах и не может полностью заполнить дистальный сегмент инфаркт – зависимой артерии.

2. TIMI 2 (неполное восстановление кровотока) – контраст поступает дистальнее места окклюзии и заполняет дистальный сегмент инфаркт-зависимой артерии, но и его заполнение, и освобождение от контраста происходит медленнее, чем в проксимальном сегменте.

3. TIMI 3 (полное восстановление кровотока) – нормальный антеградный кровоток дистальнее места окклюзии.

Количественный анализ коронарных ангиограмм, включающий минимальный диаметр сосуда, должный диаметр сосуда, стеноз диаметра, длину поражения, проводился с помощью системы «СААС» (СААС версия 5.10.1, Pie Medical Imaging BV, Нидерланды). Инфаркт-связанная артерия, устанавливалась на основании данных КАГ и электрокардиограмм (ЭКГ).

Количественная оценка тромба проводилась по шкале TIMI для тромба (Gibson CM, 2001) до и после тромбэктомии: 0 - тромб отсутствует; 1- возможный тромб, уменьшение плотности контраста, нечеткость и неровность контуров бляшки или наличие гладкого “мениска”; 2- достоверный тромб с наибольшим диаметром менее $\frac{1}{2}$ диаметра сосуда; 3- достоверный тромб с наибольшим диаметром более $\frac{1}{2}$ диаметра сосуда, но меньше или равно 2 диаметрам сосуда; 4 - достоверный тромб с наибольшим диаметром более 2 диаметров сосуда; 5 – тотальная окклюзия.

Процедура проведения ОКТ

После восстановления антеградного коронарного кровотока для ОКТ-визуализации была использована система ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, США). После калибровки, ОКТ-катетер был проведен дистально к целевому сегменту артерии через стандартный 0,014-дюймовый проводник. После этого была проведена инфузия контраста со скоростью 3-4 мл/секунду в течение 3 секунд и затем проводилась протяжка ОКТ-катетера на дистанцию до 54 мм со скоростью 20 мм/сек. Все ангиограммы и ОКТ-изображения были записаны и сохранены для офф-лайн анализа.

Коронарная ангиопластика и стентирование

Показания к стентированию:

- ✓ Стеноз более 70% как впервые выявленный, так и сформировавшийся повторно после чрескожной транслюминальной коронароангиопластики;

- ✓ Острая или угрожающая окклюзия при ЧКВ;
- ✓ Острый инфаркт миокарда;
- ✓ Тотальная хроническая окклюзия;
- ✓ Стенозы венозных шунтов после аортокоронарного шунтирования;
- ✓ При острой коронарной окклюзии в результате баллонной дилатации;
- ✓ При резидуальном стенозе и значительной диссекции интимы в зоне реконструкции.
- ✓ Бифуркационные поражения различной градации по классификации A.Medina.

Абсолютных противопоказаний к стентированию коронарных артерий при ИМпСТ нет.

Относительные противопоказания к стентированию:

1. Недавно перенесенный инсульт (в течение последнего месяца);
2. Прогрессирующая почечная недостаточность;
3. Острое желудочно-кишечное кровотечение;
4. Подъем температуры тела, который может быть обусловлен инфекцией;
5. Общая инфекция;
6. Неблагоприятный прогноз вследствие других заболеваний; рак или тяжелое заболевание почек, печени, лёгких;
7. Выраженная анемия;
8. Выраженная, рефрактерная к лекарственной терапии артериальная гипертензия;
9. Выраженные электролитные нарушения;
10. Тяжелые системные или психические заболевания, при которых прогноз сомнителен;
11. Отказ пациента от проведения операции;
12. Интоксикация сердечными гликозидами;

13. Документированная анафилаксия к ангиографическим контрастным веществам.

Исследование концентраций пентраксина-3 в плазме крови

Образцы крови были собраны в этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) контейнеры перед ЧКВ, плазма была получена центрифугированием в течение 15 минут при 1000 оборотах не позднее, чем через 30 минут от момента сбора крови, сыворотка была заморожена и хранилась при температуре -80°C . Концентрации пентраксина-3 были измерены с помощью высокочувствительного иммуноферментного анализа для человеческой плазмы (Human Pentraxin 3/TSG-14 Immunoassay (R&D Systems; Minneapolis, MN)). За пороговое значение нормальных концентраций пентраксина-3 было взято значение 2,0 нг/мл, выявленное в предыдущих исследованиях (Peri G, 2000; Yamasaki K, 2009). Остальные лабораторные параметры были получены в соответствии со стандартным обследованием. У всех пациентов за время госпитализации были взяты при поступлении кардиоспецифические маркеры (тропонин I, кретинокиназа MB), и в течение 12 часов после начала симптомов, мозговой натрийуретический гормон – на второй день после поступления, а также СРБ, липидный профиль в соответствии со стандартным алгоритмом обследования пациента.

2.2. Исследование морфологии бляшки и тромба методом ОКТ

Все снимки были записаны и анализированы с помощью соответствующей системы в режиме офлайн (St Jude Medical, Inc.). Анализ был произведен в соответствии с утвержденным ОКТ-консенсусом (Tearney et al, 2012). Эрозия бляшки определялась при отсутствии следов ее разрыва, наличии прикреплённого тромба и визуализации интактной бляшки или отсутствии тромба, но при наличии неровной интимы. Характерным признаком разрыва бляшки было наличие липидной бляшки с разрывом фиброзной капсулы, а также возможно образование полости (Рисунок 17).

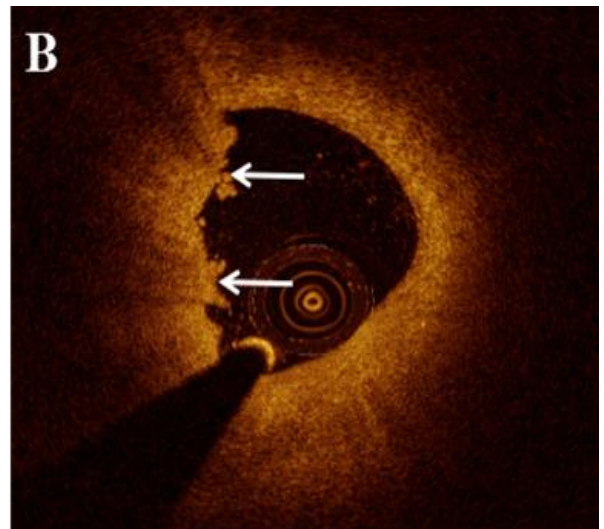
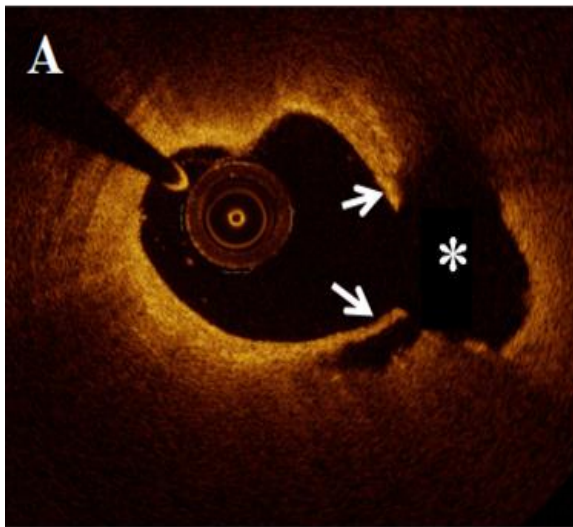


Рисунок 17 - Морфология бляшки при остром коронарном синдроме. А – разрыв бляшки: разрыв фиброзной капсулы (отмечен стрелками) и образование полости внутри бляшки (отмечено звездочкой); В – ОКТ-эрозия: неровная поверхность интимы с прикрепленным тромбом (отмечен стрелками) поверх фиброзной бляшки

Атеросклеротические бляшки были классифицированы на фиброзные, которые на ОКТ характеризовались как гомогенные области с интенсивным сигналом и липидные бляшки, на ОКТ представлены как гомогенные области со слабым сигналом и размытыми границами (Рисунок 18). Для каждой липидной бляшки были измерены толщина фиброзной капсулы и угол липидного ядра на поперечных срезах через 1 мм. Длина липидной бляшки была измерена продольным ОКТ-изображением.

Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой была определена как липидная бляшка с углом липидного ядра $> 90^\circ$ и толщиной фиброзной покрышки ≤ 65 мкм (Рисунок 19).

Инфильтрация макрофагов на ОКТ представлена яркими точками высокой интенсивности. Микрососуды отображены в виде маленьких черных точек диаметром 50-300 мкм, определяемых не менее чем в 3-х последовательных изображениях. Кристаллы холестерина представлены на ОКТ как линейные структуры высокой интенсивности сигнала.

Кальцификация определена как гетерогенная область с четкими границами с сигналом низкой интенсивности (Рисунок 20).

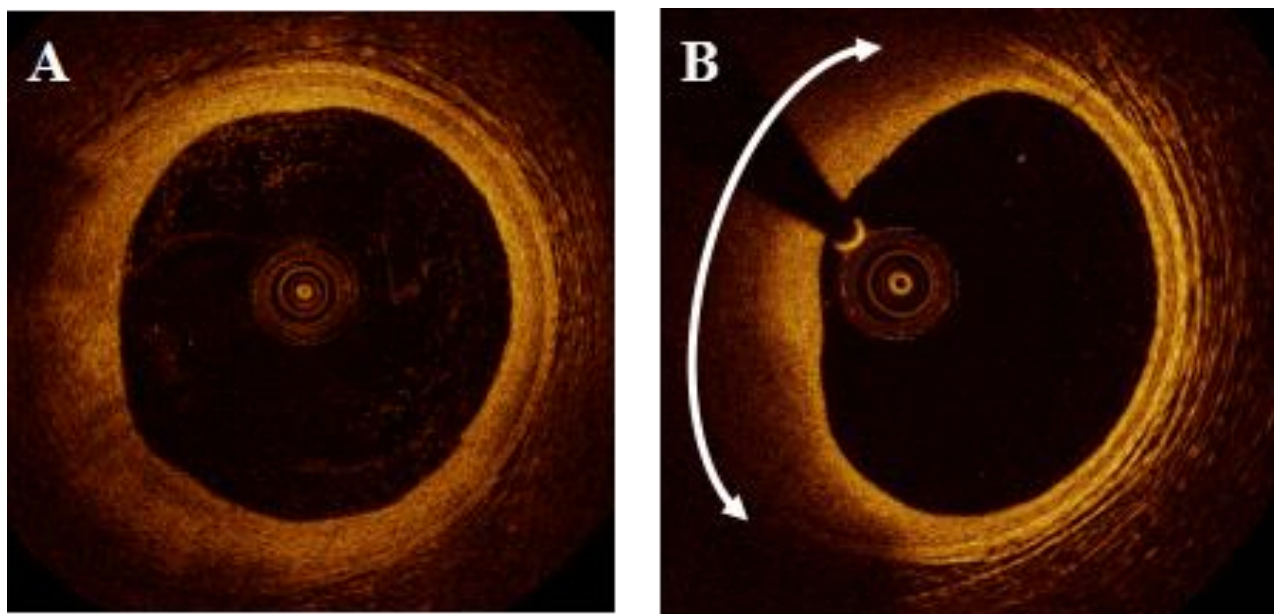


Рисунок 18 - Морфология бляшки. А - фиброзная бляшка; В - липидная бляшка (липидное ядро отмечено стрелкой)

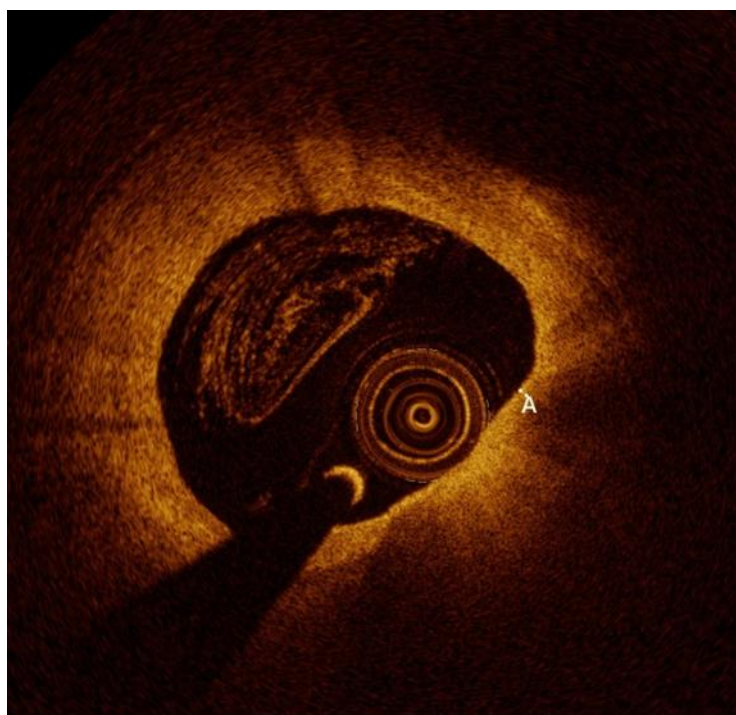


Рисунок 19 - ОКТ-изображение фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулой

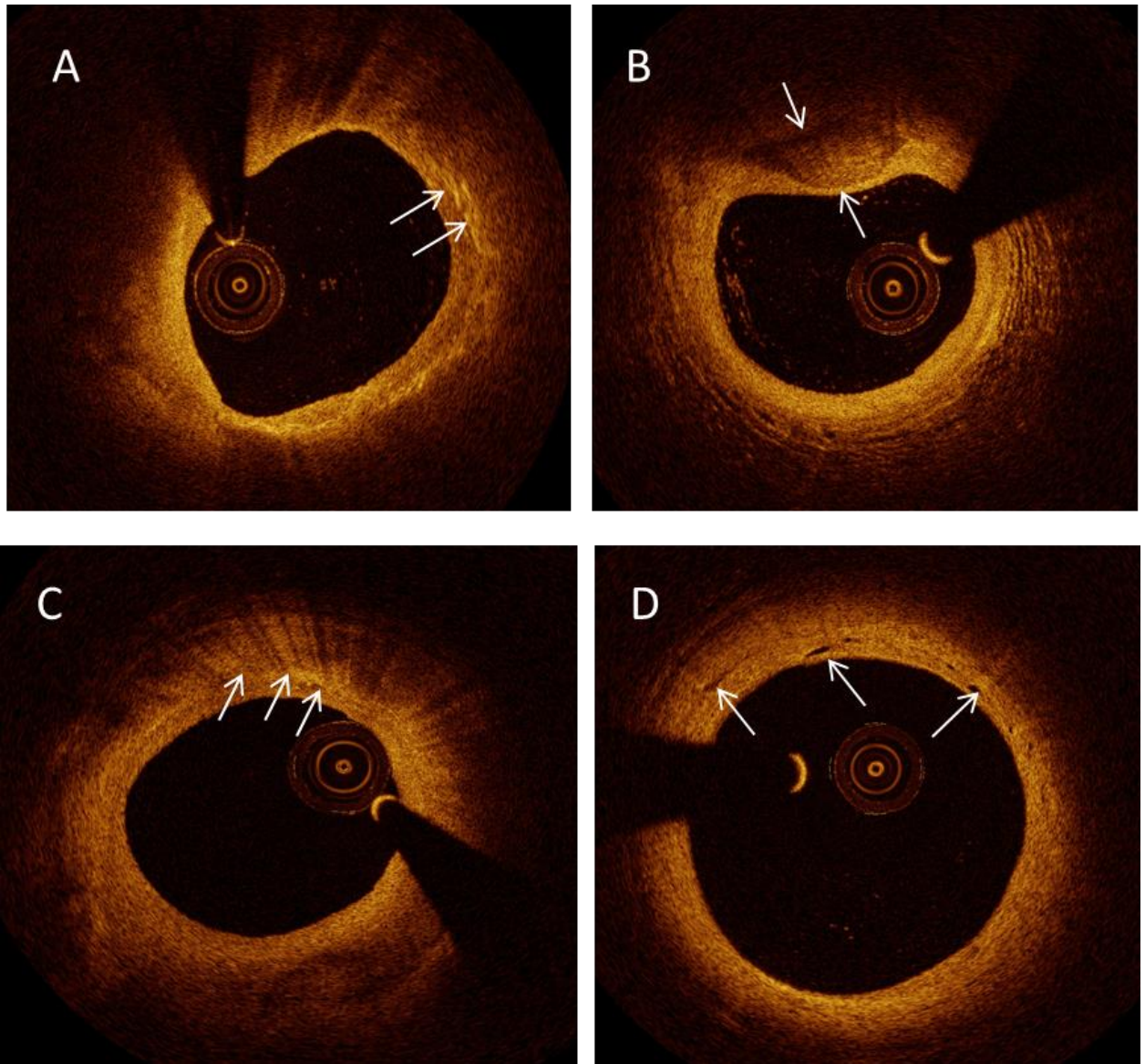


Рисунок 20 - ОКТ изображения различных структур бляшки. А – кристаллы холестерина (указано стрелками); В – кальцификация (отмечена стрелками); С – скопления макрофагов (указано стрелками); D – микрососуды (отмечены стрелками)

С помощью ОКТ можно определить тромб как образование диаметром более 250 мкм, прикреплённое к поверхности сосуда или флотирующее внутри него. Kume et al. (2006) впервые показали, что ОКТ способна дифференцировать белые (с высоким содержанием тромбоцитов) и красные (с высоким содержанием эритроцитов) тромбы. Красные тромбы значительно

ослабляют сигнал, в то время как белые тромбы – в меньшей степени (Kume T., 2006) (Рисунок 21). Тип тромба устанавливался при преобладании соответственно красного или белого компонентов тромба, в случае наличия обоих компонентов в равной степени тромб определялся как смешанный.

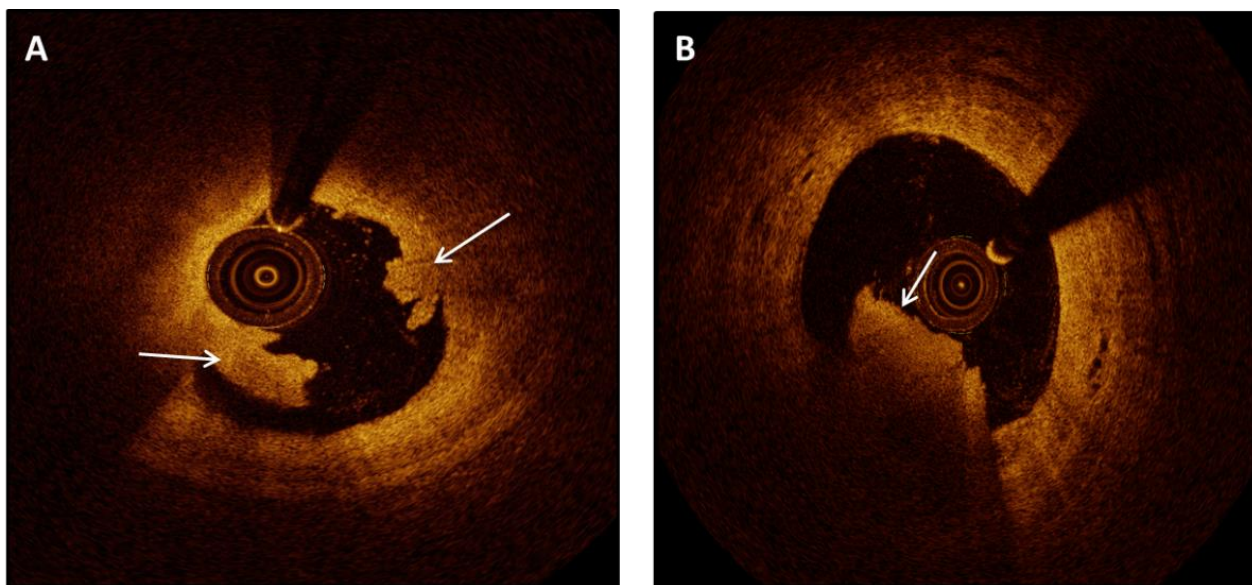


Рисунок 21 - ОКТ-изображения тромба. А- белый тромб (отмечен стрелками); В - красный тромб (отмечен стрелкой)

Количественный анализ тромба был проведен в соответствии с ранее описанным методом (Amabile N, 2015; Kajander OA, 2015). Анализ каждого снимка был проведен с шагом 0,25 мм на протяжении целевого сегмента артерии. Если исходный просвет сосуда не мог быть установлен более, чем в одном квадранте из-за наличия тромба, контур сосуда был экстраполирован от ближайшего кадра с установленными границами сосуда. После осуществлялась дополнительная коррекция контура сосуда в каждом кадре в ручном режиме с учетом продольного снимка.

1. Площадь тромба была вычислена, как разность между исходным просветом сосуда и текущим просветом сосуда. Площадь тромба (мм^2) = исходный просвет сосуда (мм^2) – текущий просвет сосуда (мм^2).

2. Длина тромба была установлена на продольном снимке сосуда, как расстояние между наиболее дистальным и проксимальным снимками, содержащими тромб.

3. Объем тромба был вычислен умножением средней площади тромба на длину тромба: Объем тромба (мм³) = средняя площадь тромба (мм²) × длина тромба (мм).

4. Тромботическое поражение сосуда было определено как процентное соотношение средней площади тромба к средней площади исходного просвета сосуда. Тромботическое поражение (%) = средняя площадь тромба (мм²) / средняя площадь исходного просвета сосуда (мм²) × 100%.

Балл тромба был установлен как сумма квадрантов, содержащих тромб на протяжении всей длины тромба (Prati F, 2010; Prati F, 2012). Примеры измерений тромба приведены на рисунке 22.

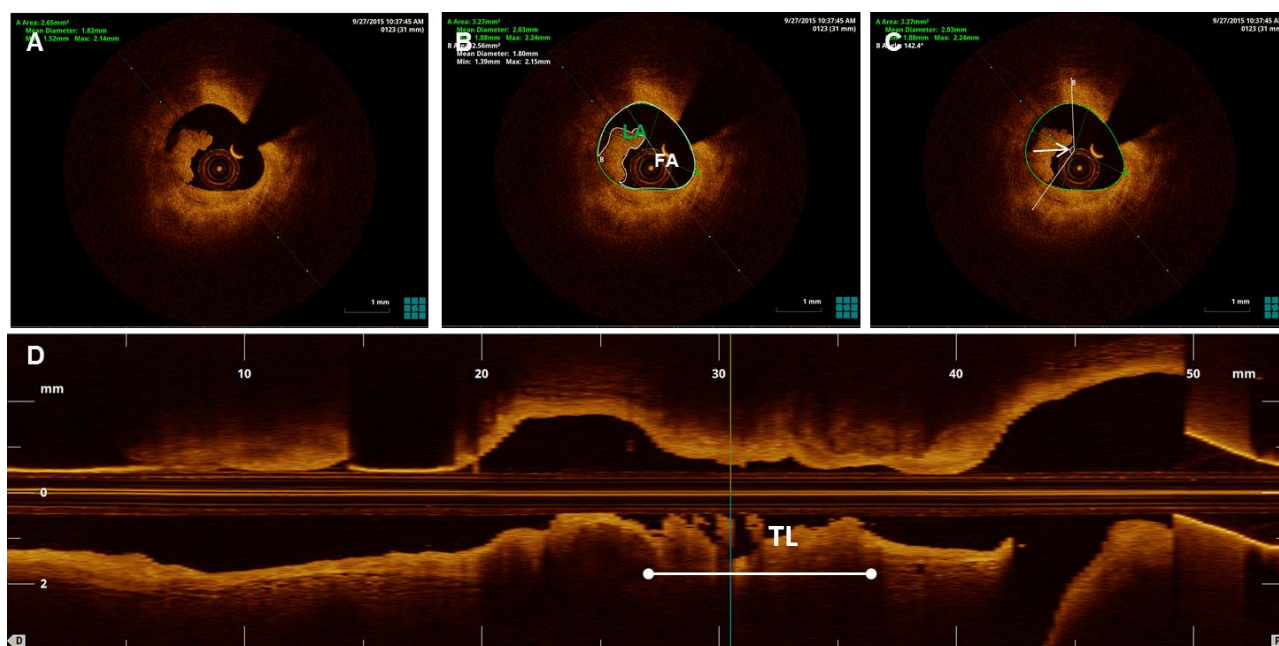


Рисунок 22 - Примеры измерений тромба методом ОКТ у пациента с эрозией бляшки в передней нисходящей артерии. (А) Поперечный ОКТ снимок внутрикоронарного тромба. (В) Измерение площади исходного просвета сосуда (LA) и площади текущего просвета сосуда (FA). (С)

Измерение угла тромба (отмечено белой стрелкой). (D) Измерение длины тромба (TL) на продольном ОКГ-снимке

Непосредственные и отдалённые конечные точки у пациентов с ИМпST

Анализ ЭКГ и Эхо КГ

Ранняя резолюция сегмента ST для каждого пациента была установлена путем сравнения ЭКГ в 12 отведениях перед ЧКВ и в течение короткого времени после ЧКВ (<30 мин). Сумма подъемов сегмента ST в мм была измерена через 20мс после комплекса QRS в отведениях I, aVL, V1-V6 для переднего инфаркта миокарда, и в отведениях II, III, aVF, V5-V6 для непереднего инфаркта миокарда (Van't Hof AWJ, 1997). Анализ резолюции подъема сегмента ST был произведен путем сравнения ЭКГ перед и после ЧКВ. Снижение сегмента ST минимум на 50% после ЧКВ признано ранней резолюцией подъема сегмента ST (Matetzky S, 1999). Эхокардиография проводилась на 2-3 день после поступления пациента на аппарате Vivid 7 (General Electric, США).

Конечные точки исследования

Наблюдение за пациентами после выписки из стационара проводилось методом телефонного опроса и/или амбулаторного приема через 12 месяцев. Конечные точки исследования включали общую смертность от всех причин, частоту нефатального инфаркт миокарда, реваскуляризацию миокарда и частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы SPSS версия 20.0. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. При сравнении выборок с нормальным распределением данные были представлены как среднее и стандартное отклонения ($M \pm SD$) с использованием парного

критерия Стьюдента. При ненормальном распределении вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%) и сравнивали независимые выборки с использованием критерия Манна-Уитни. Для анализа корреляций использовали непараметрический метод с использованием ранговой корреляции Спирмена (ранговая корреляция). Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа – n (%). Для определения значений ОКТ признаков, разделяющих выборку на разрыв и эрозию бляшки был использован ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Ассоциация между морфологическими вариантами ОКС и ОКТ характеристиками была оценена с помощью логистической регрессии. Те параметры, которые показали достаточную достоверность в унивариативной модели ($p < 0,10$), были протестированы в мультивариативном анализе. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗРЫВА И ЭРОЗИИ БЛЯШКИ

Общая характеристика пациентов

Согласно указанным критериям, в исследование включено 115 пациентов с ИМпСТ, прошедших первичное чрескожное коронарное вмешательство, у которых при проведении ОКТ визуализировались разрыв или эрозия АСБ. Общая клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Возраст пациентов составил $56,75 \pm 10,14$ лет (из них женщин – 27 чел, мужчин – 88). У всех пациентов был диагностирован ИМпСТ, время от начала симптоматики до поступления в стационар составило $243,33 \pm 170,93$ мин, средняя задержка от первого медицинского контакта до реперфузии, так называемое время “дверь-баллон”, составило $57,14 \pm 48,55$ мин, таким образом, общее время ишемии было $300,47 \pm 172,09$ мин. Тромбэктомия была проведена в 96,5 % случаев, а стент был установлен у 57,4% пациентов. Фракция выброса левого желудочка по ЭхоКГ на следующий день после поступления составила $58,30 \pm 8,88$ %.

Таблица 2 - Общая клинико-демографическая характеристика пациентов

<i>Параметры</i>	<i>Показатели</i>
n	115
Возраст, лет	56,75±10,14
М/Ж, n (%)	88 (76,5) /27 (23,5)
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	115 (100)
Время от начала симптоматики до поступления в стационар, мин	243,33±170,93
Время “дверь-баллон”, мин	57,14±48,55
Общее время ишемии, мин	300,47±172,09
Тромбэктомия, n (%)	111 (96,5)
Установка стента, n (%)	66 (57,4)
Фракция выброса левого желудочка,%	58,30±8,88

В таблице 3 представлены характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Количество пациентов, имеющих факторы риска ССЗ: курение – 60 (52,2%), страдающих артериальной гипертензией (АГ) – 56 (48,7%), сахарным диабетом (СД) – 27 (48,7%), имеющих гиперхолестеринемию – 30 (36,6%) , инфаркт миокарда в анамнезе – 4 (3,5%), ЧКВ в анамнезе – 4 (3,5%).

Таблица 3 - Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

<i>Параметры</i>	<i>Количество пациентов</i>
Курение, n (%)	60 (52,2)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	1 (0,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	56 (48,7)
Сахарный диабет, n (%)	27 (48,7)
Гиперхолестеринемия, n (%)	30 (36,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (3,5)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	4 (3,5)

Были определены основные лабораторные параметры пациентов на момент поступления (таблица 4): креатинин – $81,92 \pm 19,46$ мкмоль/л, общий холестерин крови – $4,78 \pm 0,08$ ммоль/л, липопротеины низкой плотности – $2,93 \pm 0,90$ ммоль/л, триглицериды – $1,62 \pm 0,80$ ммоль/л. Показатели креатинкиназы МВ составили 6,2 (1,4-2,3) Ед/л, тропонина I – 0,754 (0,111-5,115) нг/л.

Таблица 4 - Лабораторные параметры пациентов при поступлении

<i>Лабораторные параметры</i>	<i>Показатели</i>
Креатинин, мкмоль/л	$81,92 \pm 19,46$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,50 \pm 1,01$
ЛПНП, ммоль/л	$2,93 \pm 0,90$
ЛПВП, ммоль/л	$1,25 \pm 0,30$
Триглицериды, ммоль/л	$1,62 \pm 0,80$
Креатинкиназа МВ, Ед/л (пре-ЧКВ)	6,2 (1,4-2,3)
Тропонин I, нг/л (пре-ЧКВ)	0,754 (0,111-5,115)

В таблице 5 представлена характеристика медикаментозного лечения в стационаре в исследуемой популяции. Все пациенты группы получали стандартную терапию, включающую в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, статины, дезагреганты. Среди общего количества пациентов 33,9% пациентов получали бета-блокаторы, 65,2% - ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, 93,0% - статины, 98,3% пациентов получали ацетилсалициловую кислоту (АСК), 81,7% - тикагрелол и 19,1% - клопидогрел.

Таблица 5 - Медикаментозное лечение в стационаре

<i>Группы препаратов</i>	<i>n</i>
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2, n (%)	75 (65,2)
Статины, n (%)	107 (93,0)
Бета-блокаторы, n (%)	39 (33,9)
Аспирин, n (%)	113 (98,3)
Тикагрелол, n (%)	94 (81,7)
Клопидогрел, n (%)	22 (19,1)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	9 (7,8)

В исследование было последовательно включено 125 пациентов, удовлетворяющих указанным критериям включения. После ОКТ анализа у 2 пациентов (1,6%) была установлена спонтанная диссекция коронарных артерий, у 1 пациента диагностирован спазм (0,8%), у 5 (4%) – был обнаружен выраженный стеноз сосудов, у 2 пациентов (1,6%) не было найдено никаких патологических изменений в коронарных артериях. Таким образом, в исследование включено 115 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 82 пациента (65,6%) с разрывом бляшки и 2-я группа – 33

пациента (26,4%) с эрозией бляшки (Рисунок 23). Среди 33 пациентов с эрозией бляшки у 26 (78,8%) пациентов возможно было установление достоверной эрозии, у 7 (21,2%) – была диагностирована возможная эрозия бляшки.

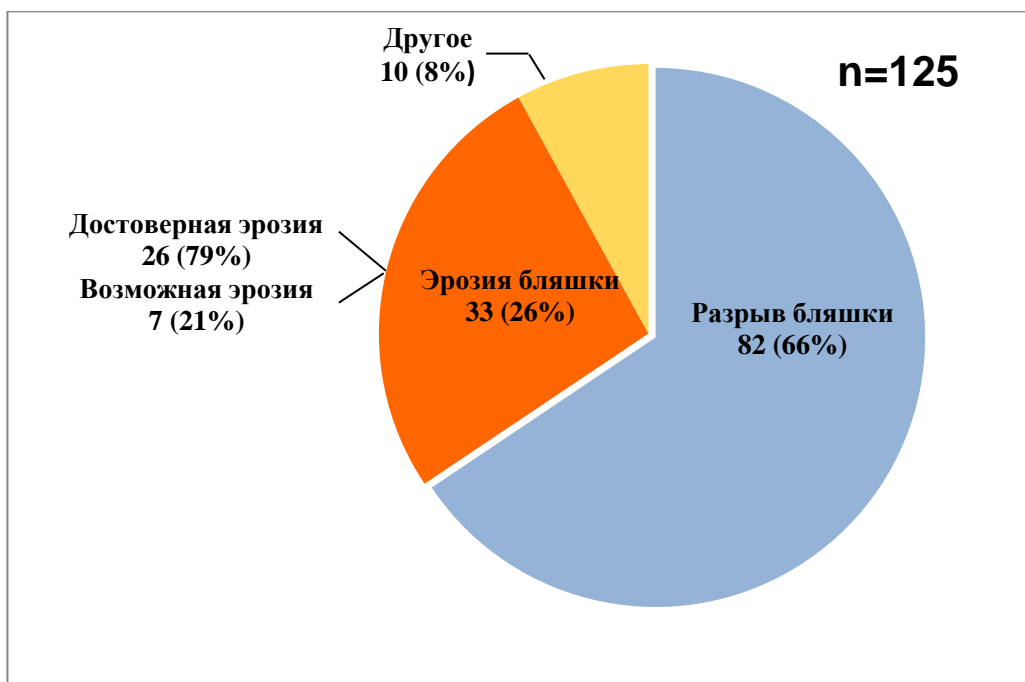


Рисунок 23 - Частота разрыва и эрозии бляшки у пациентов с ИМпСТ

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от морфологии атеросклеротической бляшки

В зависимости от морфологии инфаркт-связанной бляшки, пациенты были классифицированы в 2 группы: 1 группа – 82 пациентов с разрывом бляшки и 2 группа – 33 пациентов с эрозией бляшки. Клинические характеристики пациентов отображены в таблице 6. Частота эрозии и разрыва бляшки была одинаковой у мужчин и женщин ($p=1,0$), также не было найдено различий в возрасте пациентов в группе с разрывом и эрозией бляшки ($57,12 \pm 9,70$ лет против $55,84 \pm 11,27$ лет, $p=1,0$). Время от начала симптоматики до поступления в стационар в группе эрозии было больше, чем в группе разрыва бляшки ($301,57 \pm 171,93$ минут против $219,89 \pm 165,85$ минут; $p=0,020$),

общее время ишемии также было больше в группе эрозии ($p=0,023$), а время “дверь-баллон” не различалось между группами ($p=0,87$) (Рисунок 24).

Таблица 6 - Клинические характеристики пациентов в группах с разрывом и эрозией бляшки

Параметры	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Возраст, лет	57,12±9,70	55,84±11,27	0,54
М/Ж, n (%)	63 (76,8) / 19 (23,2)	25 (75,8) / 8 (24,2)	1,0
ОКСпСТ, n (%)	82 (100)	33 (100)	1,0
Время от начала симптоматики до поступления в стационар, мин	219,89±165,85	301,57±171,93	0,020
Время “дверь-баллон”, мин	57,59±55,25	56,03±25,89	0,87
Общее время ишемии, мин	277,48±169,89	357,60±166,51	0,023

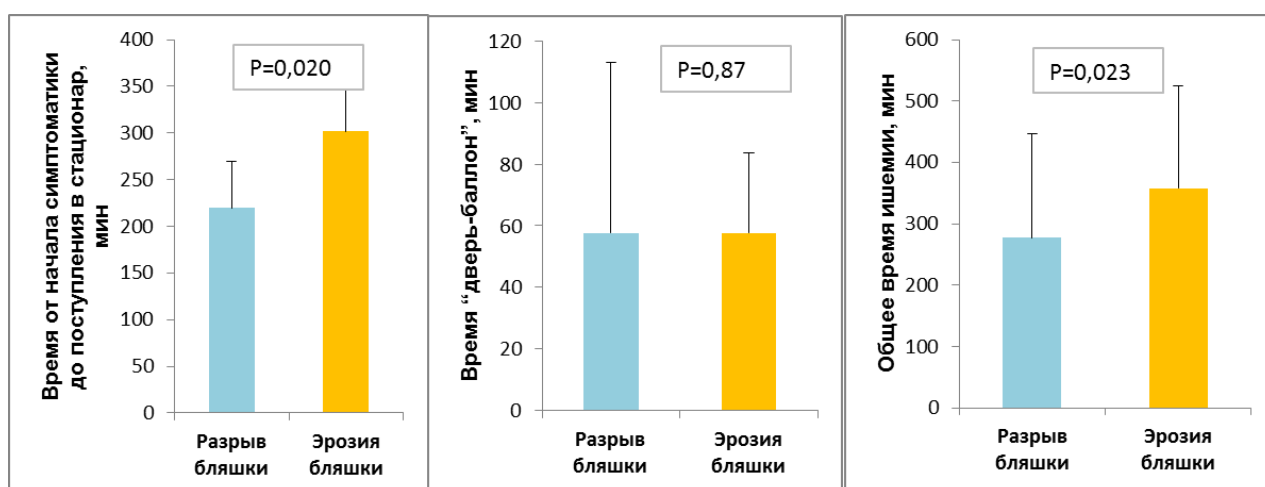


Рисунок 24 - Временные показатели в группе разрыва и эрозии бляшки

В таблице 7 представлен анализ факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с разрывом и эрозией бляшки. Сахарный диабет, как сопутствующая патология, преобладал в группе разрыва бляшки (29,3% против 9,1%, $p=0,027$). Была установлена повышенная встречаемость артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии у пациентов в группе разрыва бляшки по сравнению с группой эрозии (58,5% против 24,2%, $p=0,001$; и 32,9% против 9,1%; $p=0,009$, соответственно). Остальные демографические характеристики не показали статистически значимой разницы (Рисунок 25).

Таблица 7 - Факторы риска пациентов в группах с разрывом и эрозией бляшки

Параметры	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Курение, n (%)	42 (51,2)	18 (54,5)	0,83
Семейный анамнез, n (%)	0 (0)	1 (3)	0,28
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (58,5)	8 (24,2)	0,001
Сахарный диабет, n (%)	24 (29,3)	3 (9,1)	0,027
Гиперхолестеринемия, n (%)	27 (32,9)	3 (9,1)	0,009
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (3,7)	1 (2,5)	1,0
ЧКВ в анамнезе, n (%)	3 (3,7)	1 (3)	1,0

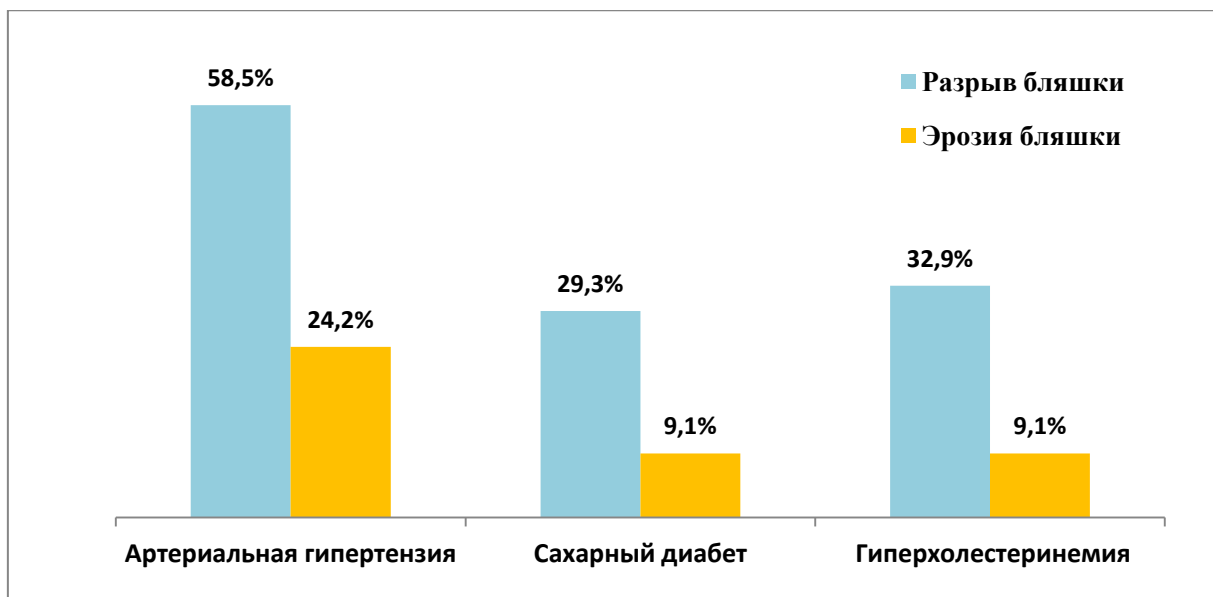


Рисунок 25 - Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Медикаментозное лечение в стационаре пациентов в группах разрыва и эрозии бляшки показано в таблице 8. Пациенты обеих групп получали практически одинаковую медикаментозную терапию в стационаре, включающую антитромботическую терапию, статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2, блокаторы кальциевых каналов. Частота использования тикагрелолола была выше в группе с эрозией, чем в группе с разрывом бляшки (93,9% против 76,8%, $p=0,034$), бета-блокаторы также чаще были использованы в группе с эрозией бляшки ($p=0,05$).

Таблица 8 - Медикаментозное лечение в стационаре

Препараты	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2, n (%)	53 (64,6)	22 (66,7)	1,0
Статины, n (%)	77 (93,9)	30 (90,9)	0,40
Бета-блокаторы, n (%)	23 (28)	16 (48,5)	0,05
Аспирин, n (%)	80 (97,6)	33 (100)	1,0
Тикагрелол, n (%)	63 (76,8)	31 (93,9)	0,034
Клопидогрел, n (%)	19 (23,2)	3 (9,1)	0,11
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	7 (8,5)	2 (6,1)	1,0
Тирофибан, n (%)	40 (45,1)	13 (39,4)	0,60

В лабораторных показателях крови пациентов с разрывом и эрозией бляшки также не было найдено статистически-значимых отличий (Таблица 9).

Таблица 9 - Лабораторные показатели пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Лейкоциты, 10^9 /л	12,35±4,01	12,54±3,14	0,8
Нейтрофилы, %	74,98±12,52	78,59±11,55	0,15
Гемоглобин, г/л	147,45±15,20	142,66±19,70	0,27
Тромбоциты, 10^{12} /л	213,89±47,06	240,66±79,46	0,077
Креатинин, мкмоль/л	82,57±20,84	80,30±17,42	0,58
hs-C-реактивный белок, мг/л	7,8 (2,68- 12,62)	7,08 (2,06-11,94)	0,54

Липидный профиль отражен в таблице 10, был установлен тренд к более высокому показателю общего холестерина у пациентов с разрывом по сравнению с эрозией бляшки ($4,60 \pm 1,09$ ммоль/л против $4,23 \pm 0,68$ ммоль/л; $p=0,055$). Показатели триглицеридов были выше у пациентов с разрывом, чем у пациентов с эрозией бляшки ($1,58$ ($1,08-1,97$) ммоль/л против $1,20$ ($0,77-1,75$) ммоль/л; $p=0,034$).

Таблица 10 - Липидный профиль пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Общий холестерин, ммоль/л	$4,60 \pm 1,09$	$4,23 \pm 0,68$	0,055
ЛПНП, ммоль/л	2,95 (2,59-3,55)	2,68 (2,21-3,13)	0,14
ЛПВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,27$	$1,30 \pm 0,28$	0,10
Триглицериды, ммоль/л	1,58 (1,08-1,97)	1,20 (0,77-1,75)	0,034

Кардиоспецифичные биомаркеры при поступлении и пост-ЧКВ не показали достоверных отличий у пациентов обеих групп (Таблица 11). Концентрации NT-proBNP через 1 день после поступления не различались между группами ($p=0,82$).

Таблица 11 - Кардиоспецифичные биомаркеры пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Тропонин I, нг/л (пре-ЧКВ)	0,742 (0,102-6,279)	0,754 (0,162-3,143)	0,82
Креатинкиназа МВ, Ед/л (пре-ЧКВ)	6,65 (1,17-46,57)	4,7 (1,65-17,30)	0,95
Тропонин I, нг/л (пост-ЧКВ)	117,68±143,79	163,23±220,39	0,27
Креатинкиназа МВ, Ед/л (пост-ЧКВ)	201,97 ± 169,28	232,28 ± 183,32	0,39
Креатинкиназа, Ед/л	176,0 (86,5-1203,0)	211,5 (93,0-637,0)	0,86
Pro BNP, пг/мл	374,5 (69,5-1602,25)	484,5 (58,25-1488,75)	0,82

Сравнительный анализ результатов коронарной ангиографии у пациентов в группе разрыва и эрозии бляшки

Качественный ангиографический анализ в зависимости от морфологии инфаркт-зависимой бляшки представлен в таблице 12. При разрыве бляшки окклюзия передней нисходящей артерии наблюдалась в 34,1% случаев, огибающей артерии – в 12,2%, правой коронарной артерии – 53,7% случаев; при эрозии бляшки – в 81,8%, 6,1%, 12,1% случаев соответственно (Рисунок 26). Расположение АСБ между проксимальными, медиальными и дистальными сегментами коронарных артерий между группами не различалось (p=0,54) (Рисунок 27). Частота проведения тромбэктомии перед ЧКВ не различалась между группами (p=0,57). Из 82 пациентов с разрывом бляшки 58 (70,7%) пациентам был установлен стент, а из 33 пациентов с эрозией бляшки стент был установлен 8 пациентам (24,2%, p<0,001).

Таблица 12 - Качественный анализ ангиограмм в зависимости от морфологии бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
<i>Инфаркт-зависимая артерия, n (%)</i>			0,009
Передняя нисходящая артерия	28 (34,1)	27 (81,8)	
Огибающая артерия	10 (12,2)	2 (6,1)	
Правая коронарная артерия	44 (53,7)	4 (12,1)	
<i>Расположение бляшки, n (%)</i>			0,54
Проксимальный сегмент	39 (47,6)	17 (51,5)	
Медиальный сегмент	26 (31,7)	11 (33,3)	
Дистальный сегмент	17 (20,7)	5 (15,2)	
Тромбэктомия, n (%)	80 (97,6)	31 (93,9)	0,57
Установка стента, n (%)	58 (70,7)	8 (24,2)	<0,001

Количественный анализ коронарных ангиограмм (Таблица 13) показал, что минимальный диаметр сосуда был больше при эрозии, чем при разрыве бляшки ($1,42 \pm 0,45$ против $1,01 \pm 0,45$; $p=0,009$), а стеноз диаметра сосуда при эрозии бляшки был менее выражен ($54,65 \pm 15,86\%$ против $65,62 \pm 13,60\%$, $p=0,028$). Длина поражения артерии при разрыве бляшки превосходила длину поражения при эрозии ($22,46 \pm 13,26$ против $14,96 \pm 6,33$; $p=0,029$). Исходный и конечный балл по шкале TIMI, и конечный балл по шкале TIMI для тромба не различались между группами.

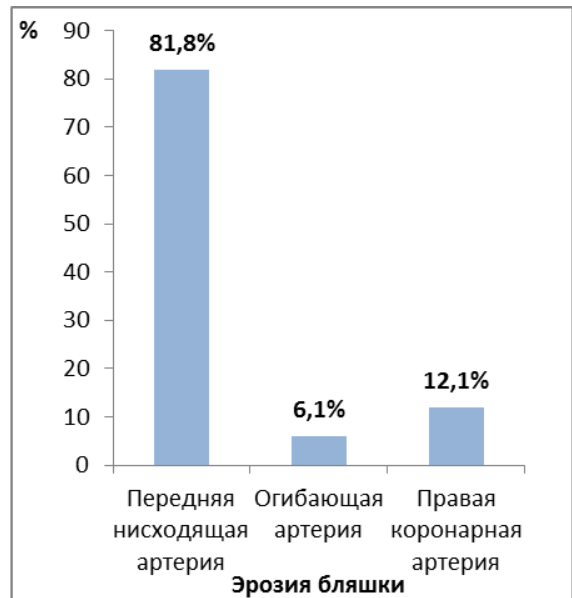


Рисунок 26 - Распределение разрывов и эрозии бляшки в коронарных артериях у пациентов с ИМпСТ

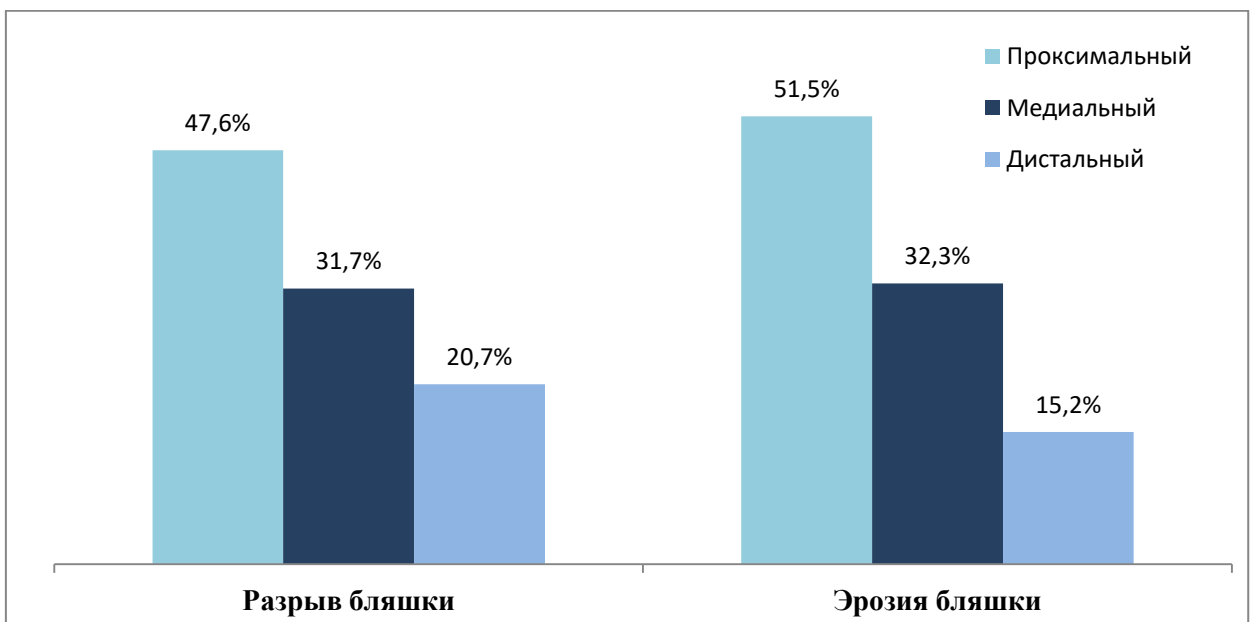


Рисунок 27 - Распределение разрывов и эрозии бляшки в сегментах коронарных артерий у пациентов с ИМпСТ

Таблица 13 - Количественный анализ ангиограмм в зависимости от морфологии бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Минимальный диаметр сосуда, мм	1,01±0,45	1,42±0,45	0,009
Должный диаметр сосуда, мм	2,98±0,58	3,17±0,44	0,27
Стеноз диаметра, %	65,62±13,60	54,65±15,86	0,028
Длина поражения, мм	22,46±13,26	14,96±6,33	0,029
Исходный балл по шкале TIMI≤1, n (%)	73 (89)	26 (81,2)	0,35
Конечный балл по шкале TIMI≤2, n (%)	27 (33,3)	6 (18,8)	0,16
Конечный балл по шкале TIMI для тромба≥3, n (%)	41 (51,9)	10 (32,2)	0,089

Сравнительный анализ результатов оптической когерентной томографии у пациентов в группе разрыва и эрозии бляшки

Характеристики морфологии бляшек отражены по оптической когерентной томографии представлены в таблице 14. В группе пациентов с разрывом бляшки длина поражения артерии и стенозы сосуда были больше, а минимальная площадь сосуда меньше, чем в группе эрозии ($p<0,001$; $p=0,016$; $p=0,024$, соответственно) (Рисунок 28). Липидная бляшка и фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой чаще были диагностированы у пациентов с разрывом, чем с эрозией бляшки (100% против 51,8%, $p<0,001$; 96,6% против 27,6% соответственно; $p<0,001$). В группе разрыва содержание липидного компонента было выше, а содержание нормального компонента ниже, чем в группе эрозии ($p=0,001$; $p<0,001$, соответственно).

Таблица 14 - Данные анализа морфологии бляшки по внутрикоронарной ОКТ в группах с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	33	
Длина поражения, мм	16,77±5,17	13,09±3,86	<0,001
Минимальная площадь сосуда, мм ²	1,14 (0,93-1,52)	1.40 (1,10-1,79)	0,024
Стеноз сосуда, %	89,07±5,34	86,18±6,61	0,016
Липидная бляшка, n (%)	82 (100)	16 (48,4)	<0,001
Нормальный компонент, °	18,93 (0,0-67,80)	73,64 (43,40-114,00)	<0,001
Липидный компонент, °	197,35 (157,64-243,58)	134,10 (86,61-216,09)	0,001
Фиброзный компонент, °	117,06 (59,96-163,68)	123,77 (54,09-179,74)	0,64
Кальцинированный компонент, °	0,00 (0,00-11,50)	0,00 (0,00-2,50)	0,067
Минимальная толщина фиброзной капсулы, мкм	50 (40-60)	70 (60-105)	<0,001
Средняя толщина фиброзной капсулы, мкм	86,38±35,75	127,00±70,14	0,003
Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой, n (%)	76 (92,7)	11 (33,3)	<0,001
Кальцификация, n (%)	35 (42,7)	8 (24,2)	0,088
Инфильтрация макрофагами, n (%)	46 (56,1)	10 (30,3)	0,014
Кристаллы холестерина, n (%)	72 (87,8)	17 (51,5)	<0,001
Микрососуды, n (%)	29 (35,4)	14 (42,4)	0,52

Минимальная и средняя толщина фиброзной капсулы были тоньше в группе разрыва, чем в группе эрозии бляшки (p<0,001; p=0,003, соответственно) (Рисунок 29). Присутствие макрофагальной инфильтрации и кристаллов

холестерина чаще наблюдалось в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии бляшки (56,1% против 30,3%, $p=0,014$; 87,8% против 51,5%, соответственно; $p<0,001$). В группе пациентов с разрывом бляшки чаще наблюдалась кальцификация, чем у пациентов с эрозией, однако различия не были статистически значимыми (42,7% против 24,2%, $p=0,088$). Частота микрососудов также не показала статистически значимых отличий между группами ($p=0,52$) (Рисунок 30).

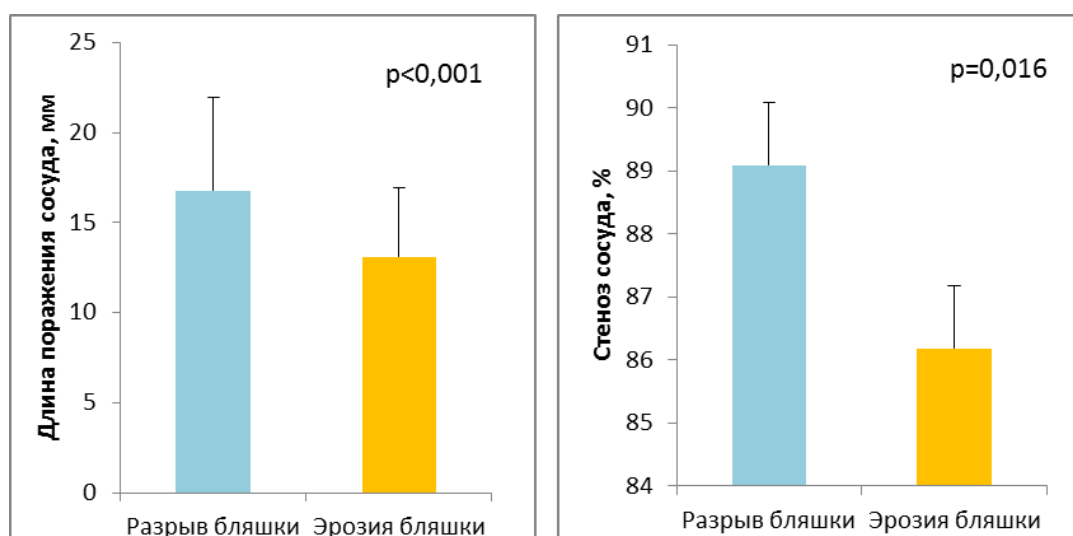


Рисунок 28 - Характеристики поражения сосуда в группе разрыва и эрозии бляшки

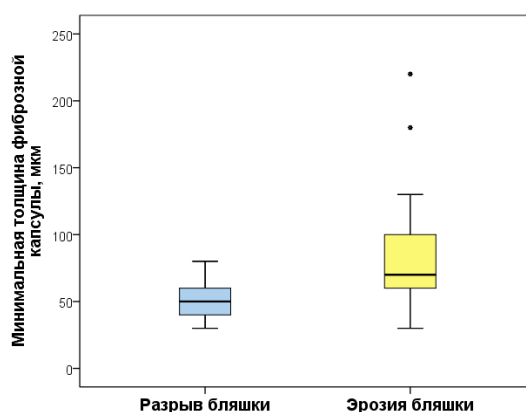


Рисунок 29 - Минимальная толщина фиброзной капсулы в группе разрыва и эрозии бляшки

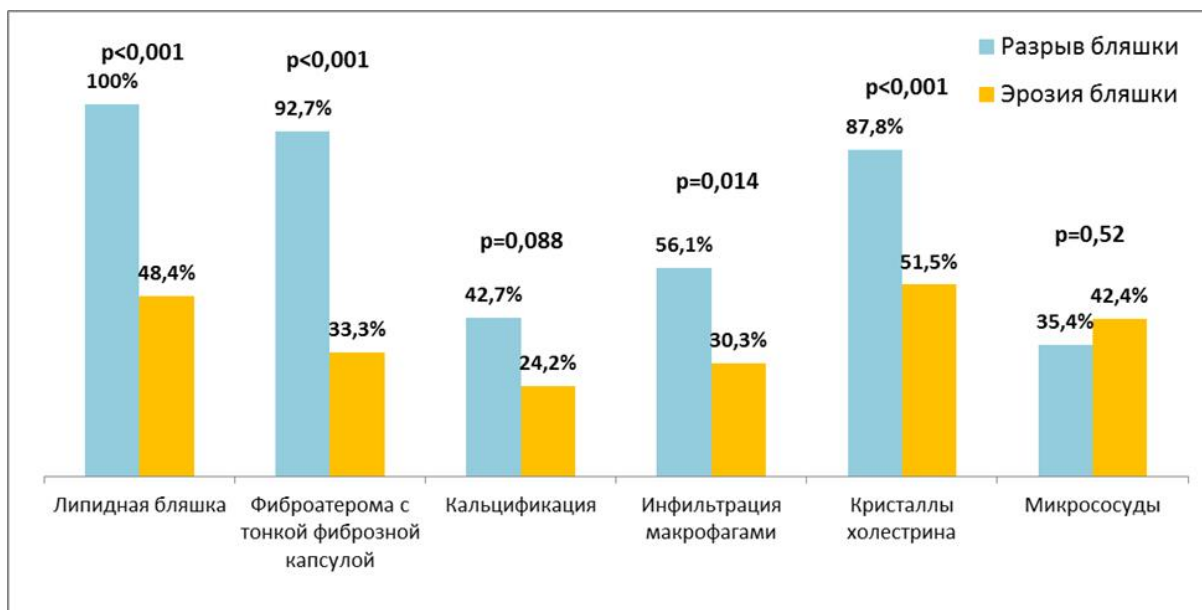


Рисунок 30 - Процент наличия характеристик нестабильной бляшки в группе разрыва и эрозии бляшки

Сравнительный анализ тромба в инфаркт-зависимой артерии по данным ОКТ у пациентов с эрозией и разрывом бляшки представлен в таблице 15. Тромб визуализировался у всех пациентов, частота встречаемости разных типов тромба не различалась между группами, частота белого тромба составляла 74,4% при разрыве и 75,8% – при эрозии бляшки, красного тромба – 17,1% при разрыве и 18,2% – при эрозии бляшки, а смешанного – 8,5% при разрыве и 6,1% – при эрозии. Длина тромба при разрыве составляла $6,08 \pm 3,50$ мм и $6,85 \pm 4,31$ мм при эрозии бляшки ($p=0,32$). Другие количественные характеристики тромба, включающие максимальную и среднюю площади и объем тромба также не различались между группами. Балл величины тромба, рассчитанный по сумме квадрантов сосуда, содержащих тромб на протяжении всей длины тромба и тромботическое поражение сосуда, выраженное соотношением средней площади тромба к средней площади исходного просвета сосуда, не показало статистически значимого различия между группами ($p=0,24$; $p=0,65$).

Таблица 15 - Данные анализа тромба по внутрикоронарной ОКТ в группах с разрывом и эрозией бляшки

<i>Параметр</i>	<i>Разрыв бляшки</i>	<i>Эрозия бляшки</i>	<i>p</i>
n	82	33	
Присутствие тромба, n (%)	82 (100)	33 (44,8)	1,0
<i>Тип тромба</i>			0,72
Белый тромб, n (%)	14 (17,1)	6 (18,2)	
Красный тромб, n (%)	61 (74,4)	25 (75,8)	
Смешанный тромб, n (%)	7 (8,5)	2 (6,1)	
Длина тромба, мм	6,08±3,50	6,85±4,31	0,32
Средняя площадь тромба, мм ²	0,78±0,57	0,88±0,56	0,36
Максимальная площадь тромба, мм ²	1,75±1,44	2,00±1,36	0,40
Объем тромба, мм ³	5,88±6,84	7,23±7,06	0,34
Средний угол тромба, °	150,97±55,63	158,71±53,98	0,49
Максимальный угол тромба, °	256,75±87,42	256,72±84,17	0,99
Балл величины тромба	55,42± 41,29	65,73±46,57	0,24
Тромботическое поражение сосуда, %	22,82±11,56	23,93±12,80	0,65

Таким образом, была установлена частота разрыва и эрозии бляшки при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и выявлена большая степень нестабильности атеросклеротической бляшки при разрыве, чем при эрозии, а именно более частая встречаемость липидной бляшки и фиброатеромы с

тонкой фиброзной капсулой в группе пациентов с разрывом, чем у пациентов с эрозией бляшки, не было выявлено различий в величине и типе тромба.

3.2 ПРЕДИКТОРЫ РАЗРЫВА И ЭРОЗИИ БЛЯШКИ. ПЕРВИЧНЫЕ ТОЧКИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОД

Определение ОКТ-морфологических признаков инфаркт-связанной артерии у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Для улучшения прогнозирования и диагностики разрыва и эрозии бляшки было выполнено определение точек разделения для основных морфологических признаков бляшки и сосуда по ОКТ.

Длина поражения сосуда

Длина поражения сосуда определялась как расстояние от проксимального до дистального участка инфаркт-зависимого сосуда с нормальной структурой. Площадь под кривой 0,70 (95% ДИ 0,61-0,78), $p=0,0002$ (Рисунок 31). Оптимальное пороговое значение более 12,3 мм было характерно для пациентов с разрывом бляшки и обладало чувствительностью 84,1% и специфичностью 45,5%. Значение длины поражения сосуда более 22,4 мм обладало 100 % специфичностью для пациентов с разрывом бляшки, а значение равное или менее 8,1 мм обладало 100% специфичностью для пациентов с эрозией бляшки.

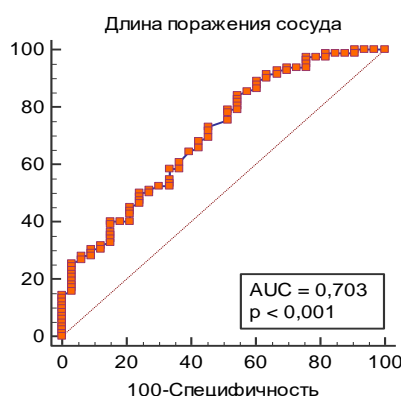


Рисунок 32 - ROC-кривая для длины поражения сосуда у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Минимальная площадь просвета сосуда

Минимальная площадь просвета сосуда была измерена на участке с наименьшим просветом на протяжении всего инфаркт-зависимого участка артерии. Для минимальной площади сосуда точкой разделения, характерной для пациентов с разрывом бляшки и обладающей наибольшей чувствительностью (53,6%) и специфичностью (72,7%) было значение $\leq 1,2$ мм². Площадь под кривой 0,63 (95% ДИ 0,54-0,72, $p=0,016$) - Рисунок 32. Минимальная площадь сосуда равная и менее 0,67 мм², обладала 100% специфичность для пациентов с разрывом бляшки. Минимальная площадь сосуда более 3,51 мм², обладала 100% специфичность для пациентов с эрозией бляшки.

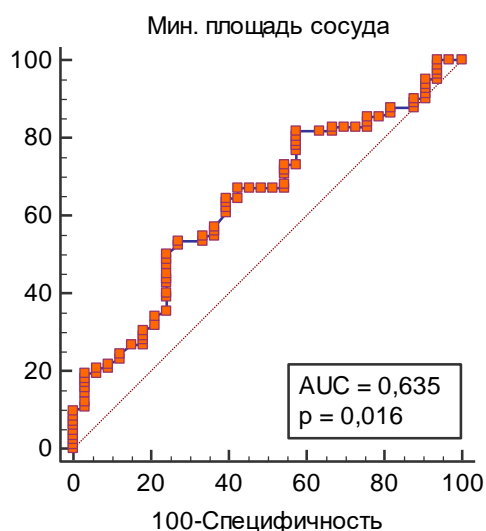


Рисунок 32 - ROC-кривая для минимальной площади просвета сосуда у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Минимальная толщина фиброзной капсулы

Минимальная толщина фиброзной капсулы измерялась в самом наименьшем месте 3 раза, среднее значение было использовано для последующего анализа. Площадь под кривой составляла 0,83 (95% ДИ 0,75-0,90, $p<0,0001$) - Рисунок 33. Для минимальной толщины фиброзной капсулы

точкой разделения было значение 60 мкм. Для диагностики разрыва бляшки минимальная толщина фиброзной капсулы равная 60 мкм и менее обладала 92,7% чувствительностью и 62,5% специфичностью. Минимальная толщина фиброзной капсулы менее 30 мкм обладала 100% специфичностью для пациентов с разрывом бляшки.

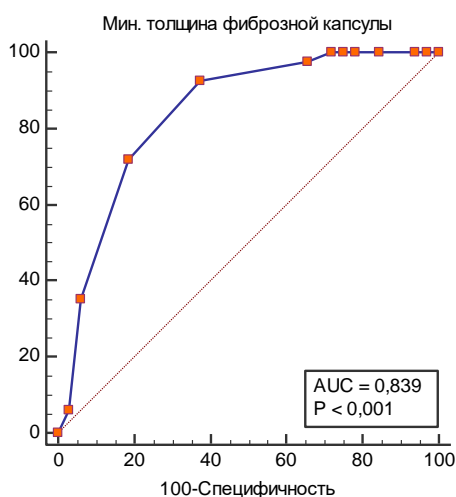


Рисунок 33 - ROC-кривая для минимальной толщины фиброзной капсулы у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Величина липидного компонента

Величина липидного компонента рассчитывался путем вычисления средних величин углов липидного ядра на протяжении всего инфаркт-зависимого участка артерии. Площадь под кривой составляла 0,69 (95% ДИ 0,59-0,77, $p=0,0023$) - Рисунок 34. Для среднего угла липидного ядра точкой разделения было значение $118,1^\circ$. Для диагностики разрыва бляшки средний угол липидного ядра более $118,1^\circ$ обладал 92,7% чувствительностью и 42,4% специфичностью.

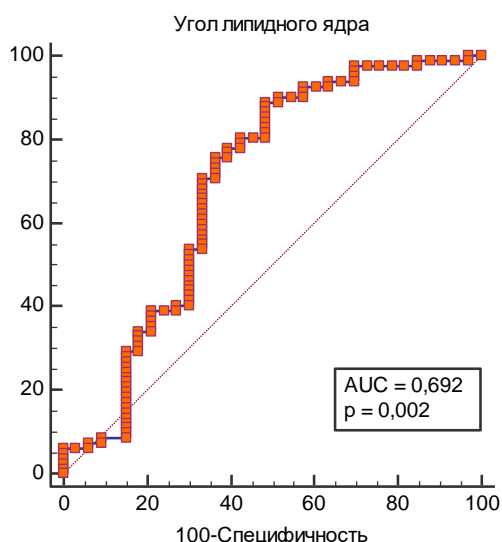


Рисунок 34 - ROC-кривая для среднего угла липидного ядра у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

ОКТ-предикторы разрыва и эрозии бляшки

Мы исследовали предикторы развития разрыва и эрозии бляшки у пациентов с ИМпСТ. Ассоциации между разрывом бляшки и морфологическими характеристиками сосуда по ОКТ были получены с помощью регрессионного логистического анализа. По данным унивариативной модели (Таблица 16). длина поражения сосуда более 12,3 мм увеличивала вероятность разрыва в 4,4 раза (95% ДИ 1,78-10,94, $p=0,0001$). Минимальная площадь сосуда $<1,2 \text{ мм}^2$ была ассоциирована с разрывом бляшки (отношение шансов 2,94 (95% ДИ 1,21-7,09, $p=0,016$). Вероятность разрыва бляшки увеличивалась в 21,1 раза при минимальной толщине фиброзной капсулы $\leq 60 \text{ мкм}$ (95% ДИ 7,05-63,21, $p<0,001$), и в 8,2 раза при угле липидного ядра более $118,1^\circ$ (95% ДИ 2,78-24,34, $p<0,001$).

Таблица 16 - Отношение шансов в унивариативной модели между разрывом бляшки и морфологическими характеристиками по ОКТ

Факторы	Унивариативная модель	
	ОР (95% ДИ)	p
Длина поражения >12,3мм	4,42 (1,78-10,94)	0,001
Мин. площадь сосуда <1,2 мм ²	2,94 (1,21-7,09)	0,016
Мин. толщина фиброзной капсулы ≤ 60 мкм	21,11 (7,05-63,21)	<0,001
Угол липидного ядра > 118,1°	8,23 (2,78-24,37)	<0,001

Прим.: ОР – отношение риска; 95%; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости критерия.

По данным мультивариативной модели (Таблица 17) минимальная толщина фиброзной капсулы ≤ 60 мкм была самым сильным прогностическим ОКТ признаком разрыва бляшки (отношение шансов 22,13 (95% ДИ 5,97-81,96, p<0,001). Длина поражения сосуда более 12,3 мм увеличивала риск разрыва бляшки у пациентов с ИМпСТ в 4,05 раза (95% ДИ 1,14-14,35, p=0,03), а минимальная площадь сосуда менее 1,2 мм² – в 4,94 раза (95% ДИ 1,34-18,12, p=0,016).

Таблица 17 - Отношение шансов в мультивариативной модели между разрывом бляшки и морфологическими характеристиками по ОКТ

Факторы	Мультивариативная модель	
	ОР (95% ДИ)	p
Длина поражения >12,3мм	4,05 (1,14-14,35)	0,03
Мин. площадь сосуда <1,2 мм ²	4,94 (1,34-18,12)	0,016
Мин. толщина фиброзной капсулы ≤ 60 мкм	22,13 (5,97-81,96)	<0,001
Угол липидного ядра > 118,1°	3,08 (0,73-13,05)	0,12

Таким образом, были выделены основные ОКТ-признаки, характерные для разрыва и эрозии и определены их оптимальные точки разделения для разрыва и эрозии бляшки. Минимальная толщина фиброзной капсулы ≤ 60 мкм является наиболее сильным прогностическим признаком для разрыва бляшки, длина поражения сосуда более 12,3 мм и минимальная площадь сосуда менее $1,2 \text{ мм}^2$ являлись предикторами разрыва бляшки. Соответственно, большая площадь просвета сосуда, меньшая длина поражения и более толстая фиброзная капсула были факторами, ассоциированными с эрозией бляшки у пациентов с ИМпСТ.

Оценка уровней общей и сердечно-сосудистой смертности в группах разрыва и эрозии бляшки

Данные наблюдения всех 115 пациентов (100%) были получены методом телефонного опроса и/или амбулаторного приема через 12 месяцев после выписки из стационара. Среднее время наблюдения за пациентами составило $368,54 \pm 19,63$ дня. Медикаментозное лечение наблюдаемых больных через 1 год в группах разрыва и эрозии бляшки показано в таблице 18. Пациенты принимали медикаментозную терапию, включающую антитромботическую терапию, статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина 2, блокаторы кальциевых каналов. У пациентов обеих групп несколько снизилась приверженность к лечению через 1 год наблюдения, однако, не было выявлено статистически значимых различий между группами, за исключением тикагрелола ($p=0,020$), что соответствовало исходному большему назначению тикагрелола у пациентов с эрозией бляшки.

Таблица 18 - Медикаментозное лечение в стационаре

Препараты	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	82	32	
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2, n (%)	46 (56,1)	19 (59,4)	0,83
Статины, n (%)	70 (85,4)	25 (78,1)	0,40
Бета-блокаторы, n (%)	23 (28)	11 (34,4)	0,50
Аспирин, n (%)	78 (95,1)	32 (100)	0,57
Тикагрелол, n (%)	60 (73,2)	30 (93,8)	0,02
Клопидогрел, n (%)	18 (22,0)	2 (6,2)	0,057
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	7 (8,5)	2 (6,2)	1,0

Сравнительный анализ первичных точек через 12 месяцев после проведения ЧКВ у пациентов в зависимости от морфологии бляшки показан в таблице 19. Были проанализированы частота смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации миокарда, основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом не было выявлено статистически значимых различий этих параметрах между группами с эрозией и разрывом АСБ.

Таблица 19 - Сравнительный анализ отдалённых первичных точек через 12 месяцев после проведения ЧКВ у пациентов в зависимости от морфологии бляшки

Параметр	Всего	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	115	82	33	
Смерти от всех причин, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (3,0)	0,23
Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	9 (7,8)	6 (7,3)	3 (9,1)	0,71
Реваскуляризация миокарда, n (%)	3 (2,6)	2 (2,2)	1 (3,0)	1,0
Инфаркт-связанной артерии	3 (2,6)	2 (2,4)	1 (3,0)	1,0
Инфаркт-несвязанной артерии	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, n (%)	11 (9,6)	6 (7,3)	5 (15,2)	0,11

Оценка уровней общей и сердечно-сосудистой смертности в зависимости от стратегии ЧКВ

Имплантация стента была проведена 58 (70,7%) пациентам с разрывом бляшки и 8 (24,2%) пациентам с эрозией бляшки. У одного пациента с разрывом и у 12 пациентов с эрозией АСБ, прошедших ЧКВ без установки стента с последующей медикаментозной терапией, не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год наблюдения. Анализ отдаленных первичных конечных у пациентов с разрывом и эрозии бляшек в зависимости от стратегии чрескожного коронарного вмешательства представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Анализ отдаленных первичных конечных у пациентов с разрывом и эрозией бляшек в зависимости от стратегии чрескожного коронарного вмешательства

Параметры	Разрыв бляшки			Эрозия бляшки		
	Стент (-)	Стент (+)	p	Стент (-)	Стент (+)	p
Смерти от всех причин, n (%)	0 (0)	1 (1,9)	1,0	0 (0)	2 (2,1)	1,0
Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	1 (1,9)	1,0	0 (0)	3 (3,2)	1,0
Реваскуляризация миокарда, n (%)	0 (0)	7 (13,0)	1,0	0 (0)	4 (9,8)	0,56
Инфаркт-связанной артерии	0 (0)	4 (7,4)	1,0	0 (0)	1 (2,4)	1,0
Инфаркт-несвязанной артерии	0 (0)	3 (5,6)	1,0	0 (0)	3 (7,3)	1,0
Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, n (%)	0 (0)	(14,8)	1,0	0 (0)	7 (17,1)	0,32

Таким образом, не было выявлено достоверных различий в первичных точках между группами разрыва и эрозии бляшки, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с эрозией бляшки без стентирования не превышала частоту событий у пациентов со стентированием.

3.3 ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ ПЕНТРАКСИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С ИМпST

Анализ клинических характеристик пациентов в зависимости от концентрации пентраксина-3

Уровни пентраксина-3 были измерены в крови, взятой при поступлении в стационар пациентов, у которых время от момента появления симптомов острого коронарного синдрома до ЧКВ не превышало 12 часов. Учитывая пороговое значение нормальных концентраций пентраксина-3 (2,0 нг/мл), (Yamasaki, 2009, Peri, 2000), все пациенты были разделены в 2 группы: группу А – с уровнем пентраксина-3 $>2,0$ нг/мл ($n = 55$) и группу В – с уровнем пентраксина-3 $\leq 2,0$ нг/мл ($n = 27$). Клинические характеристики пациентов в зависимости от концентраций пентраксина-3 представлены в таблице 21. В группе А возраст пациентов был старше, чем в группе В, однако различие было статистически не значимым ($57,3 \pm 9,3$ против $52,8 \pm 11,5$ лет; $p=0,063$). Время от момента появления симптомов до реперфузии составило $5,78 \pm 4,27$ часов в группе А и $6,53 \pm 6,43$ часов в группе В. Не было обнаружено статистически значимых различий в присутствии факторов сердечно-сосудистого риска, включающие курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, инфаркт миокарда в анамнезе, ЧКВ в анамнезе, у пациентов групп А и В.

Таблица 21 - Клинические характеристики в зависимости от концентрации пентраксина-3

<i>Параметры</i>	<i>Группа А (пентраксин-3 >2,0 нг/мл)</i>	<i>Группа В (пентраксин-3 ≤2,0 нг/мл)</i>	<i>p</i>
n	55	27	
Возраст, лет	57,3±9,3	52,8±11,5	0,063
Мужской/женский пол, n (%)	40 (72,7)/15 (27,3)	21 (77,8)/6 (22,2)	0,78
Время от момента появления симптомов до реперфузии, часы	5,78±4,27	6,53±6,43	0,67
Курение, n (%)	36 (65,5)	15 (55,6)	0,46
Сахарный диабет, n (%)	7 (12,7)	6 (22,2)	0,33
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (49,1)	15 (55,6)	0,64
Сердечная недостаточность, n (%)	2 (3,6)	1 (3,7)	1,0
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (1,8)	0 (0)	1,0
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (5,5)	2 (7,4)	1,0
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (3,6)	1 (3,7)	1,0

Пациенты в обеих группах получали сходную медикаментозную терапию в стационаре, включающую антиагреганты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2, блокаторы кальциевых каналов (Таблица 22).

Таблица 22 - Медикаментозное лечение в стационаре

<i>Параметры</i>	<i>Группа А (пентраксин-3 >2,0 нг/мл)</i>	<i>Группа В (пентраксин-3 ≤2,0 нг/мл)</i>	<i>p</i>
n	55	27	
Аспирин, n (%)	55 (100)	27 (100)	1,0
Тикагрелол, n (%)	50 (90,9)	22 (81,5)	0,28
Клопидогрел, n (%)	5 (9,1)	5 (18,5)	0,28
Статины, n (%)	51 (92,7)	24 (88,9)	0,67
Бета-блокаторы, n (%)	24 (43,6)	16 (59,3)	0,24
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2, n (%)	33 (60,0)	22 (81,5)	0,07
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	3 (5,5)	0 (0)	0,54

При анализе лабораторных показателей между группами с высокими и нормальными концентрациями пентраксина-3 (Таблица 23) лейкоциты, коэффициент нейтрофилы/лимфоциты не показали значимых различий ($p=0,65$; $p=0,10$). Показатели СРБ были несколько выше в группе А, чем в группе В, но различия были статистически не значимы ($8,1 \pm 5,2$ ммоль/л против $6,4 \pm 4,4$ ммоль/л; $p=0,16$). Показатели креатинкиназы МВ и тропонина I, измеренные до ЧКВ, были значительно выше в группе А по сравнению с группой В ($18,0$ ($3,4-72,4$) нг/л против $2,9$ ($1,5-12,5$) нг/л; $p=0,002$) и ($2,30$ ($0,25-10,70$) нг/л против $0,36$ ($0,08-0,95$); $p=0,002$), соответственно. Показатели NT-pro BNP существенно не различались между группами (580 ($128-1262$) пг/мл против 687 ($151-1160$) пг/мл; $p=0,77$).

Таблица 23 - Лабораторные параметры пациентов в зависимости от концентрации пентраксина-3

Параметры	Группа А (пентраксин-3 >2,0 нг/мл)	Группа В (пентраксин-3 ≤2,0 нг/мл)	p
n	55	27	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,4±3,0	12,1±2,9	0,65
Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты	7,4±4,1	5,9±2,9	0,10
Тромбоциты, 10 ¹² /л	240,8±72,1	237,1±59,2	0,82
Креатинин, мкмоль/л	78,7±18,9	88,1±57,9	0,27
СРБ, ммоль/л	8,1±5,2	6,4±4,4	0,16
Общий холестерин, мг/дл	180,1±43,7	118,1±31,5	0,92
ЛПНП, мг/дл	117,6±42,3	124,3±30,6	0,49
ЛПВП, мг/дл	46,8±9,5	51,0±11,9	0,10
Триглицериды, мг/дл	177,4±103,5	148,6±80,2	0,19
Тропонин I, нг/л	2,30 (0,25-10,70)	0,36 (0,08-0,95)	0,002
Креатинкиназа МВ, нг/л	18,0 (3,4-72,4)	2,9 (1,5-12,5)	0,002
Креатинкиназа, Ед/л	2221,8±1545,1	2228,0± 1750,9	0,78
NT-pro BNP, пг/мл	580 (128-1262)	687 (151-1160)	0,77

Показатели ангиографии у пациентов групп А и В представлены в таблице 24. При качественном анализе ангиографических параметров не было найдено статистически значимых различий между группами. Тактика реперфузии, а именно, частота тромбэктомии и имплантации стента, не

различалась между группами ($p=1,0$; $p=0,25$, соответственно). Применение тирофибана во время ЧКВ составляло 85,5% в группе А и 81,5% в группе В ($p=0,75$).

Таблица 24 - Ангиографические показатели в зависимости от концентрации пентраксина-3

<i>Параметры</i>	<i>Группа А (пентраксин-3 >2,0 нг/мл)</i>	<i>Группа В (пентраксин-3 ≤2,0 нг/мл)</i>	<i>p</i>
n	55	27	
<i>Инфаркт-зависимая артерия, n (%)</i>			
Передняя нисходящая артерия	28 (50,9)	17 (63,0)	0,31
Правая коронарная артерия	5 (9,1)	2 (7,4)	
Огибающая артерия	22 (40,0)	8 (29,6)	
<i>Расположение бляшки, n (%)</i>			
Проксимальный сегмент	24 (43,6)	15 (55,6)	0,61
Медиальный сегмент	18 (32,7)	5 (18,5)	
Дистальный сегмент	13 (23,6)	7 (25,9)	
Тромбэктомия, n (%)	55 (100,0)	27 (100,0)	1,0
Тирофибан во время ЧКВ, n (%)	47 (85,5)	22 (81,5)	0,75
Установка стента, n (%)	28 (50,9)	10 (37,0)	0,25

Количественные показатели ангиографии у пациентов групп А и В представлены в таблице 25. Не было найдено статистически значимых различий между группами в исходных показателях ангиографии.

Таблица 25 - Количественный анализ ангиограмм в зависимости от концентрации пентраксина-3

Параметры	Группа А (пентраксин-3 >2,0 нг/мл)	Группа В (пентраксин-3 ≤2,0 нг/мл)	р
n	55	27	
<i>Перед тромбэктомией</i>			
Должный диаметр сосуда, мм	2,52±0,52	2,47±0,49	0,69
Минимальный диаметр сосуда, мм	0,00 (0,00-0,03)	0,00 (0,00-0,00)	0,75
Стеноз диаметра, %	100,0 (95,0-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	0,51
Длина поражения, мм	17,2±7,6	13,8±5,5	0,37
<i>После тромбэктомии</i>			
Должный диаметр сосуда, мм	2,50±0,53	2,61±0,68	0,45
Минимальный диаметр сосуда, мм	0,91±0,32	1,10±0,42	0,031
Стеноз диаметра, %	62,3±12,7	58,7±10,0	0,21
Балл по шкале TIMI, n (%)			0,67
0/1	2 (3,6)	0 (0,0)	
2	5 (9,1)	3 (12,0)	
3	48 (87,3)	22 (88,0)	
Балл по шкале TIMI для тромба ≥2, n (%)	50 (92,6)	18 (72,0)	0,031

После тромбэктомии минимальный диаметр сосуда был несколько меньше в группе А по сравнению с группой В ($0,91 \pm 0,32$ мм против $1,10 \pm 0,42$ мм, $p=0,031$), однако, стеноз диаметра сосуда не различался между группами ($62,3 \pm 12,7\%$ против $58,7 \pm 10,0\%$, $p=0,21$). Балл по шкале ТІМІ для тромба ≥ 2 чаще встречался в группе А, чем в группе В ($92,6$ против $72,0\%$, $p=0,031$).

3.2.2 Исследование связи системного уровня пентраксина-3 и параметров АСБ и тромба по ОКТ

Оптически-когерентный анализ морфологии АСБ в зависимости от концентрации пентраксина-3 отображен в таблице 26. Морфология бляшки существенно не различалась между группами ($p=0,47$). ОКТ-параметры, включая минимальную толщину фиброзной капсулы ($p=0,87$), средний угол липидного содержимого ($p=0,26$), частота фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулой ($p=1,0$) не показали достоверных различий между двумя группами. Частота наличия кальцификации, макрофагов, микрососудов и кристаллов холестерина была сопоставимой между группами.

Таблица 26 - ОКТ анализ морфологии бляшки в зависимости от концентрации пентраксина-3

<i>Параметры</i>	<i>Группа А (пентраксин-3 >2,0 нг/мл)</i>	<i>Группа В (пентраксин-3 ≤2,0 нг/мл)</i>	<i>p</i>
n	55	27	
Морфология бляшки			
Разрыв бляшки, n (%)	38 (69,1)	20 (74,1)	0,47
Эрозия бляшки, n (%)	15 (27,3)	7 (25,9)	
Другое, n (%)	2 (3,6)	0 (0,0)	
Длина поражения, мм	15,9 (13,5-19,5)	14,6 (10,6-18,2)	0,11
Проксимальная должная площадь сосуда, мм ²	13,37±4,58	13,22±3,51	0,86
Дистальная должная площадь сосуда, мм ²	11,18±4,82	11,21±2,54	0,96
Минимальная площадь сосуда, мм ²	1,27 (0,99-1,52)	1,3 (1,11-2,17)	0,22
Стеноз сосуда, %	88,39±5,12	85,28±10,15	0,14
Средний угол липида, °	175,43±63,37	158,08±68,78	0,26
Минимальная толщина фиброзной капсулы, мкм	50 (40-60)	50 (40-60)	0,87
Липидная бляшка, n (%)	52 (94,5)	24 (88,9)	0,39
Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой, n (%)	44 (80,0)	21 (77,8)	1,0
Кальцификация, n (%)	22 (40,0)	8 (29,6)	0,46
Инфильтрация макрофагами, n (%)	34 (61,8)	17 (63,0)	1,0
Кристаллы холестерина, n (%)	46 (85,2)	19 (70,4)	0,14
Микрососуды, n (%)	13 (23,6)	7 (25,9)	1,0

Оптически-когерентный анализ в зависимости от концентрации пентраксина-3 (Таблица 27) показал, что остаточный тромб присутствовал у большинства пациентов (97,6%) после тромбэктомии. Частота белого и красного тромбов были одинаковыми в обеих группах ($p=0,79$).

Таблица 27 - ОКТ анализ морфологии тромба в зависимости от концентрации пентраксина-3

<i>Параметры</i>	<i>Группа А (пентраксин-3 >2,0 нг/мл)</i>	<i>Группа В (пентраксин-3 ≤2,0 нг/мл)</i>	<i>p</i>
n	55	27	
Наличие тромба, n (%)	55 (100)	25 (92,6)	0,10
Тип тромба			0,79
Белый	39 (70,9)	17 (68,0)	
Красный	16 (29,1)	8 (32,0)	
Длина тромба, мм	5,58±3,86	4,08±3,88	0,10
Средняя площадь тромба, мм ²	0,49 (0,25-1,04)	0,35 (0,22-0,44)	0,048
Максимальная площадь тромба, мм ²	1,18 (0,52-2,05)	0,61 (0,48-0,81)	0,038
Объем тромба, мм ³	2,32 (0,95-5,53)	0,96 (0,46-1,97)	0,012
Средний угол тромба, °	124,47±36,92	98,13±45,82	0,006
Максимальный угол тромба, °	212,85±63,74	161,67±72,22	0,002
Оценка величины тромба	32,0 (19,0-56,0)	19,0 (8,0-37,0)	0,027
Тромботическое содержание, %	21,47±12,59	14,78±9,12	0,008

В группе А объем тромба был выше, чем в группе В (2,32 (0,95-5,53) мм³ против 0,96 (0,46-1,97) мм³; $p=0,012$), максимальная и средняя площади тромба также были выше в группе А ($p=0,048$; $p=0,038$). Оценка величины тромба была выше в группе с более высокими концентрациями пентраксина-3, чем в группе с нормальными концентрациями (32,0 (19,0-56,0) против 19,0

(8,0-37,0); $p=0,027$). Процентное тромботическое содержание в сосуде в группе А составляло $21,47 \pm 12,59\%$, а в группе В $14,78 \pm 9,12\%$ ($p=0,008$) (Рисунок 35).

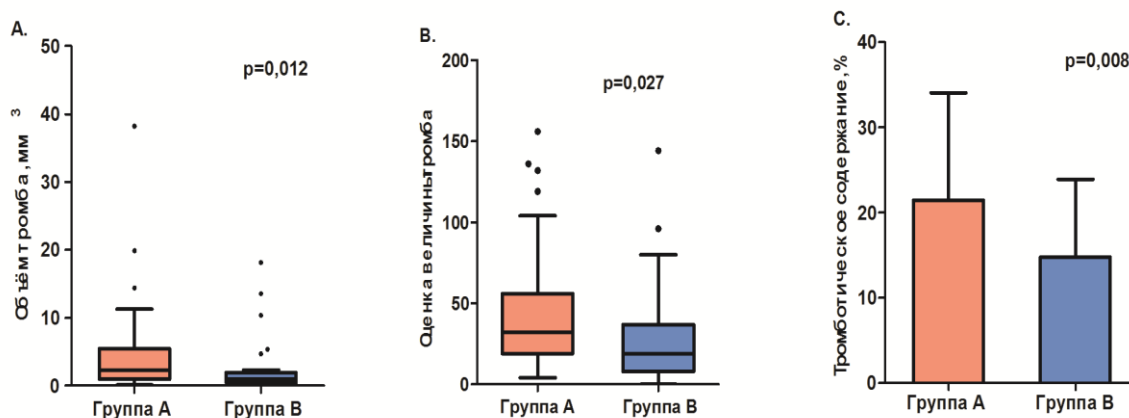


Рисунок 35 - Количественные характеристики тромба в соответствии с концентрациями пентраксина-3 в группе А ($\geq 2,0$ нг/мл) и в группе В ($< 2,0$ нг/мл)

Корреляционный анализ концентрации пентраксина-3 и клиническими показателями пациентов

Анализ корреляций между пентраксином-3 и лабораторными показателями представлен в таблице 28. Наблюдались прямые корреляции между пентраксином-3 и креатинкиназой МВ ($r=0,37$; $p=0,001$), пентраксином-3 и тропонином I ($r=0,44$; $p<0,001$), измеренными перед ЧКВ (Рисунок 36). Слабая корреляция обнаружена с СРБ ($r=0,29$; $p=0,013$), а также с коэффициентом отношения нейтрофилов к лимфоцитам ($r=0,22$; $p=0,042$). Не было обнаружено взаимосвязей концентраций пентраксина-3 и NT-pro BNP ($p=0,76$).

Таблица 28 - Корреляция между концентрациями пентраксина-3 и лабораторными показателями

<i>Параметры</i>	<i>r, коэффициент корреляции Спирмана.</i>	<i>p</i>
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,30	0,006
Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты	0,22	0,042
СРБ, мг/л	0,29	0,013
Креатинкиназа МВ, нг/л	0,37	0,001
Тропонин I, нг/л	0,44	<0,001
NT-pro BNP, пг/мл	0,03	0,76
Общий холестерин, ммоль/л	-0,10	0,38
ЛПНП, ммоль/л	-0,15	0,21

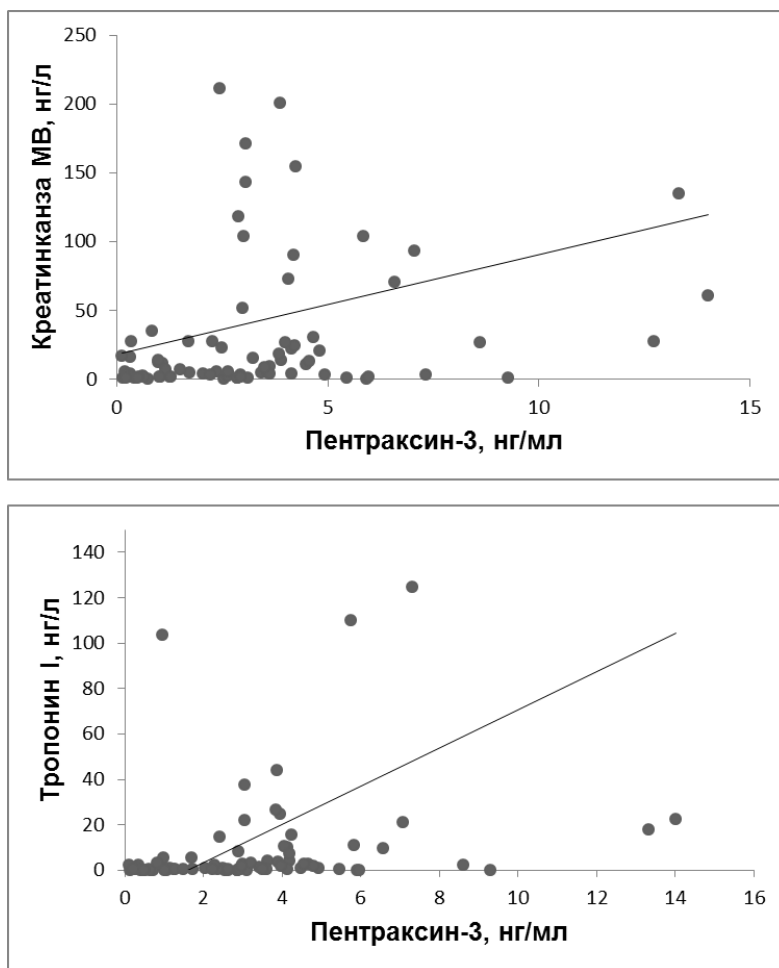


Рисунок 36 - Корреляции между концентрациями пентраксина-3 и и креатинкиназы MB; пентраксина-3 и тропонина I

Миокардиальная перфузия после ЧКВ

Миокардиальная перфузия после ЧКВ, измеренная по ранней резолюции подъема сегмента ST более, чем на 50% от исходного, была хуже в группе с высокими значениями пентраксина-3, чем с нормальными значениями ($p=0,019$). Так, частота резолюции подъема сегмента ST после коронарного вмешательства в группе В составила 63%, в то время как в группе А она составляла только 34,5 % (Рисунок 37).

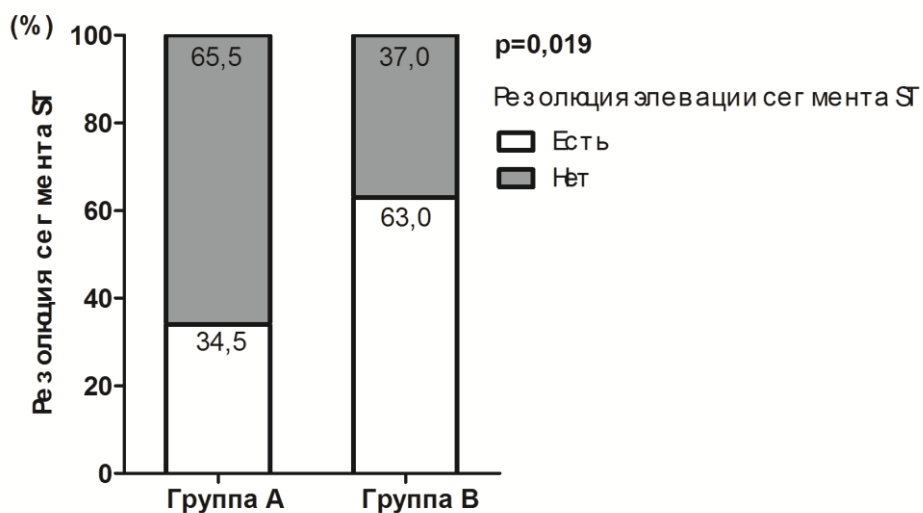


Рисунок 37 -Частота резолюции подъема сегмента ST в группах А и В

Эхокардиографическое исследование было проведено у 51 пациента из группы А (92,7%) и у 26 пациентов из группы В (96,3%) перед выпиской из стационара. ФВЛЖ была ниже в группе более высоких концентраций пентраксина-3 по сравнению с группой нормальных концентраций пентраксина-3 ($55,3 \pm 8,4\%$ против $59,5 \pm 3,6\%$, $p=0,004$) (Рисунок 39).

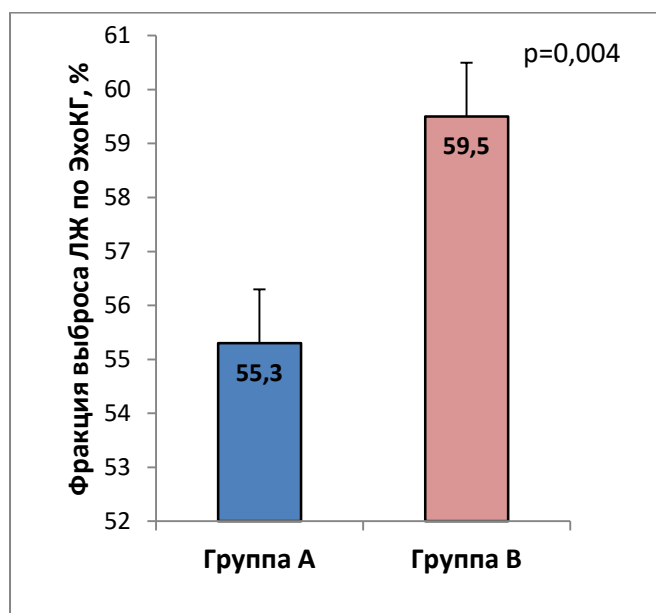


Рисунок 39 - Фракция выброса ЛЖ по ЭхоКГ в зависимости от концентрации пентраксина-3

Анализ результатов исследования показал наличие связи между концентрациями пентраксина-3 и характеристиками тромба в инфаркт-зависимой артерии. Была выявлена ассоциация высоких значений пентраксина-3 и большей величиной тромба после тромбэктомии по ОКТ, а также с более слабой ранней миокардиальной перфузией после ЧКВ, что подтверждается более низкой частотой резолуции подъема сегмента ST по ЭКГ. Высокие значения пентраксина-3 были связаны с предположительно большим объемом поражения миокарда после ЧКВ, измеренным по кретинокиназе MB и фракции выброса левого желудочка по ЭхоКГ.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время КАГ является золотым стандартом в диагностике ОКС, но для получения более детальной информации о внутрисосудистых структурах необходимо применение других методов визуализации коронарных артерий. ВСУЗИ широко используется для оценки морфологии сосуда, включая объем бляшки и ремоделирование сосуда, однако, не способно к оценке некоторых внутрисосудистых структур, таких как пристеночный тромб, тонкая фиброзная капсулы и эрозивная поверхность сосуда. Разрешения ОКТ достаточно для визуализации этих структур, следовательно, ОКТ, в отличие от других внутрисосудистых методов визуализации, таких как КАГ и ВСУЗИ, способно к прижизненной идентификации эрозии бляшки. Эрозия внутрикоронарной бляшки играет важную роль в развитии ОКС (van der Wal AC, 1994). В исследовании использовались ОКТ-критерии эрозии бляшки (Jia H, 2013). Достоверная эрозия определяется при наличии прикрепленного тромба и визуализации интактной бляшки. Возможная эрозия характеризуется отсутствием тромба при наличии неровной интимы или при затруднении распознавания

нижележащей структуры бляшки из-за затемнения тромба, но отсутствии липидных и кальцинированных бляшек в прилегающих областях.

Целью исследования было улучшение диагностики острого коронарного синдрома с помощью оптической когерентной томографии путём выявления морфологических особенностей разрыва и эрозии коронарных атеросклеротических бляшек и определение пентраксина-3 как неблагоприятного фактора риска у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST.

Среди 125 пациентов с ИМпСТ разрыв бляшки был установлен у 82 пациентов (65,6%), эрозия бляшки – у 33 пациента (26,4%). В ряде гистологических исследованиях было установлено, что разрыв бляшки является причиной коронарного тромбоза в 55-66%, а эрозия бляшки – в 33-44% случаев (8, 9). В ОКТ исследованиях *in vivo* частота разрыва составила 44-64,3%, а эрозии – 26,8-33% (Hong МК, 2004; Jia Н, 2015; Higuma Т, 2016; Saia F, 2016). Высокая частота разрывов бляшки в исследуемой популяции была сопоставима с предыдущими исследованиями и связана с клинической презентацией. В ОКТ-исследованиях была выявлена большая частота разрывов бляшки у пациентов с ИМпСТ (70,4%) по сравнению с ИМбпСТ (55,6%) и нестабильной стенокардией (39,1%) (Iannaccone M., 2015).

Ввиду имеющихся ограничений у ОКТ среди пациентов с отсутствием разрыва фиброзной капсулы в 78,8% случаев была диагностирована достоверная эрозия, в 21,2% – возможная эрозия бляшки. В 8% случаев были определены другие причины развития ОКС, которые включали спонтанную диссекцию коронарных артерий (1,6%), спазм коронарных артерий (0,8 %), выраженный стеноз сосудов (4 %), отсутствие патологических изменений в коронарных артериях (1,6 %). Невозможность установить точную причину развития ОКС могла быть в связи с полным лизисом тромба перед проведением ЧКВ. По данным некоторых исследований, частота диагностики кальцинированного узла, то есть кальцината с разрушенной фиброзной капсулой, у пациентов с ИМпСТ достигала 8%. В исследуемой популяции не

было выявлено кальцинированных узлов, что могло быть связано с относительно молодым возрастом пациентов ($56,75 \pm 10,14$ лет) и невозможностью проведения ОКТ-катетера в связи с выраженной кальцификацией сосуда, которая увеличивает риск возникновения кальцинированного узла (Falk E., 2013).

В настоящем исследовании представлен подробный анализ клинко-морфологических характеристик основных типов бляшек, способных вызвать ОКС, а именно разрыва и эрозии бляшки. В предыдущих исследованиях эрозия бляшки была ассоциирована с молодым возрастом и женским полом (Farb A, 2013). В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий частоты эрозии и разрыва бляшки у мужчин и женщин, а также в возрасте пациентов с разрывом и эрозией бляшки. В исследовании OCTAVIA (Optical Coherence Tomography Assessment of Gender Diversity in Primary Angioplasty) у пациентов с ИМпСТ после распределения по возрастным группам также не было найдено различий среди мужчин и женщин при оценке морфологических признаков инфаркт-зависимой бляшки (Guagliumi G, 2014). Время от начала симптоматики до поступления в стационар в группе эрозии было больше, чем в группе разрыва бляшки ($301,57 \pm 171,93$ мин против $219,89 \pm 165,85$ мин; $p=0,020$), общее время ишемии также было больше в группе эрозии ($p=0,023$), а время “дверь-баллон” не различалось между группами ($p=0,87$). Аналогичных данных в литературе не обнаружено, что возможно связано с замедленным тромбообразованием при эрозии бляшки и значит, более постепенным развитием симптоматики при эрозии, чем при разрыве бляшки, однако, эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

У пациентов с разрывом бляшки чаще была установлена артериальная гипертензия (58,5% против 24,2%; $p=0,001$). В мета-анализе предикторов разрыва бляшки у пациентов с ИМпСТ артериальная гипертензия, наряду с фиброатеромой с тонкой фиброзной капсулой, была фактором, ассоциированным с разрывом бляшки (Iannaccone M., 2015). Эти данные подтверждают механическое воздействие повышенного артериального

давления на нестабильную бляшку. В нашем исследовании частота сахарного диабета была выше у пациентов с разрывом бляшки по сравнению с пациентами с эрозией бляшки (29,35 против 9,1%, $p=0,027$). В гистологических образцах коронарных артерий были установлены большие величины атером богатых липидами и макрофагальной инфильтрации у больных диабетом по сравнению с пациентами без диабета (Moreno PR, 2000). В исследовании Kato et al (2012) выявлена обратная связь между толщиной фиброзной капсулы и концентрацией гликированного гемоглобина (Kato K, 2012). В исследовании Milzi A. et al. (2017) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами без сахарного диабета минимальная толщина фиброзной капсулы была тоньше ($80,4 \pm 27,0$ мкм против $106,8 \pm 27,8$ мкм, $p < 0,001$), стеноз артерии был более выраженным ($77,9 \pm 8,1\%$ против $71,7 \pm 11,2\%$, $p = 0,001$), и частота наличия фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулой – основного субстрата разрыва бляшки – была выше (Milzi A., 2017). Гиперхолестеринемия чаще встречалась в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии бляшки (32,9 против 9,1%; $p < 0,001$), что косвенно подтверждает различия патофизиологических процессов формирования этих двух патологий. Был установлен тренд к более высоким показателем общего холестерина ($p=0,055$), в то же время показатели триглицеридов были выше у пациентов с разрывом, чем у пациентов с эрозией бляшки ($p=0,034$).

Анализ ангиографических показателей показал, что для эрозии были характерны меньшая длина поражения артерии, больший минимальный диаметр и менее выраженный стеноз диаметра сосуда. Патологоанатомические исследования показали, что при разрыве бляшки большое липидное ядро с разрушенной фиброзной капсулой обтурирует просвет сосуда в значительно большей степени, чем при эрозии (Farb A., 1996; Arbustini E., 1999). Эти данные ангиографического анализа согласуются с результатами ОКТ, полученными в нашем исследовании. В группе пациентов с разрывом бляшки длина поражения артерии была больше, а минимальная площадь сосуда меньше, чем в группе эрозии ($p < 0,001$). Липидная бляшка и

фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой чаще были диагностированы у пациентов с разрывом, чем с эрозией бляшки (100 % против 51,8 %, $p < 0,001$; 92,7% против 33,3% соответственно; $p < 0,001$). Содержание липидного компонента, выраженного в угле липидного ядра, было больше, а нормального компонента меньше в группе разрыва по сравнению с группой эрозии. В то же время минимальная и средняя толщины фиброзной капсулы были тоньше в группе разрыва, чем в группе эрозии бляшки ($p < 0,001$). Наличие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина чаще наблюдалось в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии бляшки (56,1 % против 30,3 %, $p = 0,014$; 87,8 % против 51,5 % соответственно; $p < 0,001$). В группе пациентов с разрывом бляшки чаще наблюдалась кальцификация, чем у пациентов с эрозией, однако различия не были статистически значимыми (42,7% против 24,2 %, $p = 0,088$). Частота микрососудов также не показала статистически значимых отличий между группами ($p = 0,52$).

Эрозия бляшки возникает в сосудах, богатых протеогликанами и гладкомышечными клетками. Интима эрозированных бляшек часто имеет скопление липида, однако некротическое ядро, в отличие от разрыва бляшки, встречается редко (Virmani R., 2000). В нашем исследовании все случаи разрывов бляшки имели в своей основе липидные бляшки, а в группе эрозии бляшки – только в 48,4% случаев. Эти наблюдения соответствуют данным патологических исследований, в которых некротическое ядро было обнаружено в 100% разрывов бляшек и в 47% – эрозии бляшек (Kramer M.C., 2010). Согласно гистологическим исследованиям, нестабильные бляшки имеют следующие характеристики (Virmani R., 2000): тонкую фиброзную капсулу (≤ 65 мкм), большое липидное ядро, инфильтрацию фиброзной капсулы активированными макрофагами. В соответствии с этими критериями пациенты в группе разрыва бляшки в сравнении с группой пациентов с эрозией чаще имели более тонкую фиброзную капсулу, больший угол липидного ядра, наличие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина. В исследовании методом ВСУЗИ было установлено наличие

прямой взаимосвязи между размером полости разрыва бляшки и процентом некротического компонента ($r = 0,78$; $p < 0,01$) и наличие обратной связи между размером полости и процентом фиброзного компонента ($r = -0,81$; $p < 0,01$) (Hirai T., 2016). Патологоанатомические и клинические исследования показали, что инфильтрация и накопление макрофагов – важные механизмы в возникновении нестабильных бляшек (Virmani R., 2000). Активированные макрофаги вырабатывают повышенное количество матричных металлопротеиназ и катепсинов, которые уменьшают выработку коллагена и индуцируют апоптоз гладкомышечных клеток, что может провоцировать разрыв бляшки (Shah P.K., 1995). Плотность инфильтрации макрофагов была выше у пациентов с ОКС, особенно в группе с разрывом бляшки, чем со стабильной стенокардией (Minami Y, 2015). Наличие кристаллов холестерина часто ассоциируется с характеристиками нестабильной бляшки у пациентов с ОКС в инфаркт-зависимых артериях, а именно с инфильтрацией макрофагами, наличием микрососудов, разрывом бляшки и тромбозом. Частота наличия кристаллов холестерина была значительно выше у пациентов с ОКСпST по сравнению с ОКСбпST (50,8 против 34,7 % соответственно; $p = 0,032$) (Dai J, 2016).

В нашем исследовании было найдено, что значение минимальной площади сосуда, обладающей наибольшей чувствительностью и специфичностью для разрыва бляшки было значение $1,2 \text{ мм}^2$, в то время как минимальная площадь сосуда более $3,51 \text{ мм}^2$ обладала 100% специфичностью для пациентов с эрозией бляшки. Kim SW et al. (2012) в исследовании с помощью ВСУЗИ выявили, что минимальная площадь просвета сосуда величиной $3,5 \text{ мм}^2$, дистальная площадь сосуда $7,5 \text{ мм}^2$, максимальный процент некротического компонента 35% были наилучшими предикторами разрыва бляшки (Kim SW, 2012).

В патологоанатомических исследованиях (Burke M, 1997; Virmani R, 2000;) установлено, что в коронарных артериях умерших от внезапной сердечной смерти минимальная толщина фиброзной капсулы составляла 23

мкм, и в 95% образцах толщина разорванной фиброзной капсулы составляла менее 65 мкм. В данном исследовании минимальная толщина фиброзной капсулы равная 60 мкм и менее увеличивала риск разрыва бляшки в 22 раза и была самым сильным прогностическим ОКТ признаком разрыва бляшки ($p < 0,001$). Схожие данные были получены в исследовании Yonetsu et al, где было показано, что минимальная фиброзная капсула менее 67 мкм является независимым предиктором разрыва бляшки (ОШ: 16,1; 95% ДИ 7,5-34,4; $p < 0,001$) (Yonetsu T, 2011). Учитывая то, что данный параметр является наиболее значимым в диагностике разрыва бляшки, видна хорошая корреляция между *in vivo* и *ex vivo* исследованиями в определении порогового значения толщины фиброзной капсулы для развития разрыва бляшки.

Оптически-когерентное исследование тромба не выявило существенных различий между эрозией и разрывом. Были проанализированы такие параметры, как тип тромба, длина тромба, произведен расчет величины тромба, объема тромба, тромботического поражения артерии. В исследовании Saia et al. (2015) был установлен больший объем как красного, так и белого компонентов тромба при разрыве бляшки, чем при эрозии (Saia F., 2015). Установлено, что эрозия бляшки содержит больше фиброзного компонента, а при разрыве бляшки обнаруживаются больше липидного и некротического компонентов, которые обладает повышенной тромбогенностью (Fernandez-Ortiz A, 2007; Falk E, 2013). В другом ОКТ исследовании не было найдено достоверных различий в величине тромба между этими двумя морфологическими вариантами инфаркт-зависимой бляшки (Higuma T, 2016). При иммуногистохимическом анализе срезов тромба была установлена ассоциация эозинофилов, меченных интерлейкином-5, с эрозией бляшки (Saia, 2015). Несмотря на меньший объем тромбогенного липидного ядра при эрозии бляшки, эозинофильные гранулы обладают высокой тромбогенной активностью и являются факторами активации тромбообразования при эрозии бляшки (Samoszuk M, 2003).

Higuma T. et al. (2015) установили, что миокардиальная реперфузия при разрыве бляшки была слабее, чем при эрозии (Higuma T, 2015). В исследовании Niccoli G. et al. (2015) было выявлено, что у пациентов с разрывом бляшки прогноз после 3 лет наблюдения был хуже по сравнению с эрозией бляшки в связи с высоким уровнем реваскуляризации миокарда и нестабильной стенокардией (Niccoli G, 2015). Пациенты в группе эрозии и разрыва бляшки получали стандартную медикаментозную терапию. Применение аспирационной тромбэктомии не различалось между группами ($p=0,57$). В исследуемой популяции консервативная тактика преобладала в группе эрозии бляшки, так установка стента была проведена в 70,7 % случаев у пациентов с разрывом бляшки и у 24,2% – с эрозией бляшки ($p<0,001$). В проспективном исследовании Jia et al. (2016) пациентам с установленной по ОКТ эрозией бляшки и со стенозом диаметра сосуда по КАГ менее 70 % была назначена антитромботическая терапия без установки стента (Jia H, 2016). Через 1 месяц было проведено контрольное ОКТ-исследование, среди 55 пациентов, которые были включены в исследование, у 47 пациентов произошло значительное снижение объема тромба и у 22 пациентов отсутствовал тромб. У 98% пациентов не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 месяц наблюдения. Таким образом, было показано, что пациентам с ОКС, вызванным эрозией бляшки, возможно проведение антитромботической терапии без установки стента. Необходимы дальнейшие исследования для изучения отдаленных результатов данного дифференцированного подхода в лечении ОКС. Если данная стратегия ЧКВ получит необходимые доказательства безопасности и эффективности, она может быть использована для лечения ОКС, вызванного эрозией бляшки, которые составляют около четверти всех пациентов с ОКС. Таким образом, в данном исследовании представлены частота основных морфологических проявлений инфаркт-зависимой бляшки, а именно разрыва и эрозии. Даны клинико-демографическая характеристика пациентов и проведен

сравнительный анализ морфологических параметров разрыва и эрозии бляшки. Это имеет важное значение при выборе стратегии проведения ЧКВ.

Взаимосвязь пентраксина-3 с характеристиками тромба

В исследовании были определены концентрации пентраксина-3 у пациентов с ИМпСТ. Пентраксин-3 – белок острой фазы воспаления из семейства пентраксинов, к которому относится также С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид Р. Пентраксин-3 был предложен в качестве раннего индикатора развития инфаркта миокарда (Pegí G., 2000), была продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность системного пентраксина-3 для ранней диагностики ОКС как дополнение к тропонину Т, так и в подгруппе пациентов с отрицательным тестом на тропонин (Kume N, 2010). Пентраксин-3 обладает прогностической способностью для будущих сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ОКС (Matsui S, 2010; Latini R, 2004).

Предполагается, что пентраксин-3 являясь кардиоспецифическим биомаркером воспаления, играет определенную роль в формировании нестабильной бляшки. Koga et al. (2015) впервые показали обратную связь концентраций пентраксина-3 с толщиной фиброзной капсулы, определенной по ОКТ, и индексом ремоделирования по ВСУЗИ, а также выявили, что пентраксин-3 является предиктором наличия фиброатеромы с тонкой фиброзной капсулой у пациентов со стабильной стенокардией и ОКС (Koga S, 2015). В нашем исследовании не было выявлено различий в концентрациях пентраксина-3 и морфологией бляшки при ИМпСТ, пентраксин-3 при разрыве бляшки составил 3,02 (1,12-4,58) нг/мл, при эрозии бляшки – 2,75 (0,95-3,77) нг/мл, ($p=0,39$). Возможным объяснением этих данных является высокий уровень воспаления у пациентов с ИМпСТ как при разрыве, так и при эрозии бляшки. Развитие ОКС тесно взаимосвязано с процессами воспаления, а изъязвление или разрыв нестабильной бляшки происходят вследствие апоптоза эндотелиальных и гладко-мышечных клеток, продукции, активации матричных металлопротеиназ и нейтрофильной аккумуляции (Quillard T,

2015). Основным источником пентраксина-3 при ОКС считаются активированные нейтрофилы (Mantovani A, 2003; Jaillon S., 2007). Нейтрофилы обладают способностью формировать нейтрофильные ловушки вследствие освобождения из специфичных гранул молекул воспаления, в том числе пентраксина-3, и нитей ДНК (Brinkmann V, 2004), которые, в свою очередь, усиливают тромбообразование, образуя каркас для тромба (Fuchs TA, 2015). Было обнаружено большие величины тромба в группе повышенных концентраций пентраксина-3, чем в группе нормальных концентраций ($p=0,008$). Следовательно, пациенты с высокими концентрациями пентраксина-3 перед ЧКВ находятся в группе более высокого риска и могут нуждаться в модифицированных техниках тромбэктомии и эффективной антитромботической терапии для улучшения исходов ЧКВ. Широко изучаются биомаркеры для стратификации риска после инфаркта миокарда. СРБ, являясь биомаркером воспаления, ассоциируется с разрывом бляшки и тромбозом (Liuzzo G, 1994; Lagrand WK, 1999). СРБ имеет прогностическое значение для сердечно-сосудистых событий у здоровых индивидуумов (Danesh J, 2004). Тропонин Т превосходит креатинкиназу в прогностической способности для инфаркта миокарда и является чувствительным и специфичным биомаркером некроза кардиомиоцитов (Antman EM, 1996). NT-proBNP признан предиктором сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с сердечной недостаточностью, но и у пациентов с ОКС (Omeland T, 1996). Натрийуретические пептиды у пациентов с ОКС в первый день от начала симптоматики отражают тяжесть ишемического поражения и дисфункцию левого желудочка (de Lemos JA., 2001).

Влияние тромба на клинические исходы ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда

Основной причиной ИМпСТ служит окклюзия коронарной артерии тромбом (Жданов В.С.,1981; Falk E, 2013). На формирование тромба при ОКС влияет множество системных факторов, таких как пол, курение, гиперхолестеринемия продолжительность окклюзии артерии,

протромбогенный статус, антиагрегантная и антикоагулянтная терапии, а также местные факторы, которые включают диаметр сосуда, морфологию бляшки, тип тромба и архитектуру фибриновой сети (Srikanth S, 2012). В предыдущих исследованиях выделены 2 основных паттерна фибриновой сети тромбов: первый – содержит твердый каркас тонких фибриновых нитей, устойчивых к механическому воздействию и тромболизису, второй паттерн состоит из толстых, рыхлых нитей фибрина, которые более подвержены тромбэктомии и тромболизису (Carr ME Jr, 1995). Взаимодействия между нейтрофилами, тромбоцитами, сосудистой стенкой, фибриногеном, а также возраст тромба, могут влиять на прочность фибриновых сетей.

Недавние исследования продемонстрировали, что тромбы с большим содержанием эритроцитов имеют больший объем, содержат больше клеток воспаления и в большей степени снижает миокардиальную реперфузию у пациентов с ИМпСТ (Yunoki K, 2012). Наличие тромба, его характеристики и объем играют важную роль в результатах ЧКВ (Srikanth S, 2012). Большое тромботическое содержимое является фактором, ассоциированным с неблагоприятными исходами после ЧКВ (Sianos G, 2007; Vecchio S, 2014). Пациенты с большим количеством тромботического содержимого, с остаточным тромбом, с феноменом постишемического невосстановления кровотока ('no-reflow') находятся в зоне повышенного риска для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Vecchio S, 2014). По данным ангиографических исследований, у пациентов с ИМпСТ большое тромботическое содержимое в инфаркт-связанной артерии явилось предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе тромбоза стента с лекарственным покрытием (Sianos G, 2007). Большой тромб при ЧКВ был независимым предиктором феномена 'no-reflow' (Kirma C, 2008) и большему миокардиальному повреждению по контрастной магнитно-резонансной томографии (Napodano M, 2014). В исследовании Higuma et al. (2016) методом ОКТ, было обнаружено, что у пациентов с ИМпСТ с большим остаточным тромботическим содержимым после тромбэктомии чаще

наблюдался феномен 'no-reflow' и миокардиальное повреждение было больше, чем у пациентов с меньшим объемом остаточного тромба (Higuma T, 2016). Похожие результаты были получены в другом исследовании методом ОКТ, в котором у пациентов с высоким атеротромботическим содержанием после установки стента чаще не удавалось достичь оптимальной миокардиальной реперфузии, а резолюция сегмента ST по ЭКГ была меньше 50% (Magro M, 2013). Результаты данных исследований предполагают, что эффективные методы уменьшения тромботического содержания во время ЧКВ улучшат клинические исходы у пациентов с инфарктом миокарда. Однако, современными многоцентровыми рандомизированными исследованиями не удалось показать преимущества тромбэктомии перед ЧКВ без тромбэктомии (Jolly SS, 2015; Jones DA, 2015), что может быть связано с недифференцированным подходом к использованию тромбэктомии в этих исследованиях. Лабораторные биомаркеры большого остаточного тромботического содержания могут быть использованы во время ЧКВ для стратификации риска у пациентов с ИМпST, а дополнительные мероприятия по уменьшению тромботического содержания могут улучшить эпикардиальную и миокардиальную перфузию в группе пациентов высокого риска.

Тропонин остается «золотым стандартом» среди биомаркеров для диагностики ОКС. У пациентов с острым ИМпST концентрация плазменного тропонина Т была значительно выше, чем у пациентов без подъема сегмента ST, а степень подъема сегмента ST по ЭКГ коррелировала с уровнями тропонина Т (Стручко Г.Ю., 2013). Уровни тропонина Т, измеренные через 48 и 72 часа после возникновения симптомов, были предикторами размера инфаркта, низкого индекса перфузии и фракции выброса левого желудочка, определенных методом магнитной резонансной томографии сердца (Nguyen TL, 2015). Эти данные доказывают прогностическую способность тропонина отражать массу пораженного миокарда (Giannitsis E, 2008). Пентраксин-3 показал значимые корреляции с биомаркерами повреждения миокарда

(тропонин I, кретикиназа MB), что свидетельствует о его потенциале в оценке миокардиального повреждения при ОКС.

Matetzky S. et al. установили, что резолюция подъема сегмента ST была ассоциирована с более высокой ФВЛЖ у пациентов с ИМпСТ. У пациентов без резолюции сегмента ST как внутрибольничная смертность, так и смертность в отдаленном периоде, а также частота развития застойной сердечной недостаточности были выше, чем у пациентов с ранней резолюцией сегмента ST (Matetzky S, 1999). Van't Hof et al. продемонстрировали роль резолюции подъема сегмента ST как клинического маркера исходов ЧКВ и независимого предиктора смертности в отдаленном периоде (Van't Hof AWJ, 1997). В нашем исследовании было выявлено, что концентрации пентраксина-3 были значительно выше в группе без ранней резолюции сегмента ST, чем в группе с ранней резолюцией. А в группе повышенных концентраций пентраксина-3 резолюция сегмента ST происходила чаще, чем в группе с нормальными концентрациями пентраксина-3 (34,5% против 63,0%; $p=0,019$). В исследовании Kimura S. (2014) пентраксин-3 являлся предиктором ослабленной реперфузии после ЧКВ (Kimura S, 2014).

Повышенные концентрации пентраксина-3 были ассоциированы со сниженной фракцией выброса левого желудочка по ЭхоКГ ($52,11 \pm 7,28$ % против $60,19 \pm 6,69$; $p=0,002$). Эти результаты согласуются с другими исследованиями, в которых пентраксин-3 был независимым предиктором развития дисфункции левого желудочка и смертности в однолетнем периоде наблюдения после перенесенного ИМпСТ (Tomandlova M., 2015). В другом исследовании оценки прогностической роли пентраксина-3 при ОКС было показано, что пентраксин-3 явился предиктором 3-месячной смертности (Latini R, 2004).

Несмотря на то, что пентраксин-3 не показал значимых различий различными морфологическими вариантами ОКС, пентраксин-3 был ассоциирован с тромботическим поражением сосуда при ИМпСТ и ослабленной миокардиальной перфузией после ЧКВ, а также коррелировал с

другими кардиоспецифическими биомаркерами, такими как креатинкиназой МВ, тропонином I, что объясняет его прогностическое значение при ИМ. Пентраксин-3 является ранним индикатором инфаркта миокарда и измерение концентраций пентраксина-3 при поступлении может служить дополнительным фактором для стратификации риска пациентов с ОКС.

Таким образом, применение внутрисосудистой ОКТ при инфаркте миокарда дает подробную объективную информацию о причинах развития острого коронарного синдрома и может обуславливать выбор тактики ЧКВ. Новые биомаркеры острого коронарного синдрома, такие как пентраксин-3, имеют высокий потенциал в предсказывании отдаленных результатов ЧКВ и нуждаются в дальнейшем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) преобладал разрыв бляшки (65,6 %) перед эрозией (26,4 %), причём достоверная эрозия составила 78,8 %, а возможная – 21,2%.

2. В группе разрыва бляшки частота встречаемости факторов риска: артериальная гипертензия ($p=0,001$), сахарный диабет ($p=0,027$) и гиперхолестеринемия ($p=0,009$) была выше, чем в группе эрозии бляшки.

3. При разрыве по сравнению с эрозией бляшки чаще выявлялись ОКТ-факторы риска нестабильности атеросклеротической бляшки: липидная бляшка (100% против 48,4%, $p<0,001$), фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой (92,7 % против 33,3%, $p<0,001$), инфильтрации макрофагами (56,1% против 30,3%, $p=0,041$), кристаллы холестерина (87,8% против 51,5%, $p<0,001$). Фиброзная капсулы была толще при эрозии, чем при разрыве бляшки 70 (60-105) мкм против 50 (40-60) мкм ($p<0,001$). Различия в композиции и величине тромба между группами отсутствовали.

4. Минимальная толщина фиброзной капсулы ≤ 60 мкм ($p<0,001$), длина поражения сосуда $> 12,3$ мм ($p=0,030$) и минимальная толщина фиброзной капсулы $\leq 1,2$ мм² ($p=0,016$) являлись прогностическими ОКТ-признаками для разрыва бляшки. У пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST по данным проспективного однолетнего наблюдения в группах разрыва и эрозии атеросклеротической бляшки ($p>0,05$) не выявлено различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

5. У пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST высокая плазменная концентрация пентраксина-3 (более 2,0 нг/мл) была ассоциирована с величиной тромба в инфаркт-зависимой коронарной артерии ($p=0,008$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оптическая когерентная томография может быть использована для диагностики *in vivo* морфологии инфаркт-зависимой артерии и определения разрыва или эрозии бляшки.
2. Определение морфологии инфаркт-зависимой артерии может служить для дифференцированного подхода в лечении острого коронарного синдрома, а именно консервативной тактике без установки стента при эрозии бляшки и стенозе просвета сосуда менее 70%.
3. Концентрации пентраксина-3 более 2,0 нг/мл у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST позволяют выявить пациентов с большим остаточным объёмом тромба и уточнить риск сердечно-сосудистых событий.

Список сокращений

- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ВСУЗИ-ВГ – ВСУЗИ с виртуальной гистологией
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИК-спектроскопия – спектроскопия в диапазоне близком к инфракрасному
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМбST– инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ИМпST– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- КАГ – коронароангиография
- ЛНПП – липопротеиды низкой плотности
- МНП – мозговой натрийуретический пептид
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОХС – общий холестерин
- СРБ – С-реактивный белок
- СС – стабильная стенокардия
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воевода, М.И. Комбинации кардиомаркеров для ранней диагностики острого инфаркта миокарда / М.И. Воевода, С.Н. Велиев // Справочник врача общей практики. - 2011. - № 11. - С. 15-20.
2. Возможности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. Российское многоцентровое исследование ИСПОЛИН / А.И. Мартынов, М.И. Воевода, Г.П. Арутюнов (и др.) // Архивъ внутренней медицины. - 2012. - № 2 (4). - С. 40-45.
3. Демографический ежегодник России. Официальное издание 2010. - М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2010.
4. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / М.Я. Руда, О.В. Аверков, С.П. Голицын (и др.). Кардиологический вестник. - 2014. - Т. IX, № 4. - С. 3-60.
5. Жданов, В.С. Тромбоз коронарных артерий при инфаркте миокарда / В.С. Жданов, А.М. Вихерт // Архив патологии. - 1981. - № 4. - С. 40-45.
6. К вопросу о классификации инфарктов миокарда / А.Б. Белевитин, А.Э. Никитин, В.В. Тыренко (и др.) // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2009. - № 2 (26). - С. 7-10.
7. Капутин, М.Ю. Актуальные вопросы диагностики и лечения нестабильных коронарных атеросклеротических бляшек / М.Ю. Капутин, А.В. Бирюков, А.А. Медведев // Креативная кардиология. – 2015. - № 4. – С. 34-39.
8. Кашталап, В.В. Эндovasкулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития / В.В. Кашталап // Креативная кардиология. – 2015. – № 3. – С. 5-15.
9. Количественное определение тропонина в диагностике повреждений миокарда / В.В. Дорофейков, В.И. Иванов, О.Н. Машек, А.В. Воробьева // Клинико-лабораторный консилиум. - 2008. - № 5. - С. 26-32.

10. Комплексная программа профилактики неинфекционных заболеваний: планирование, реализация, оценка / С.А. Бойцов, Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова (и др.) // Профилактическая медицина. – 2012. - № 1. – С. 3-18.
11. Маркеры некроза миокарда в зависимости от изменений сегмента ST у больных острым инфарктом миокарда / Г.Ю. Стручко, И.С. Стоменская, О.Ю. Кострова (и др.) // Вестник Чувашского университета. - 2013. - № 3. - С. 527-530.
12. Михальчикова, Н.А. Показатели летальности от острого инфаркта миокарда в зависимости от возможности оказания стационаром высокотехнологичных методов лечения (по данным регистра острого инфаркта миокарда в Санкт-Петербурге) / Н.А. Михальчикова, Н.Н. Бурова // Международный журнал интервенционной кардиологии. - 2009. - № 19. - С. 46-47.
13. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда / Т.П. Шлычкова, В.С. Жданов, Ю.А. Карпов, П.В. Чумаченко // Архив патологии. - 2005. - № 3. - С. 24–28.
14. Ощепкова, Е.В. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. / Е.В. Ощепкова, Ю.Е. Ефремова, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 4-10.
15. Петюнина, О.В. Новое в использовании биомаркеров при остром коронарном синдроме / О.В. Петюнина, Н.П. Копица, О.В. Дегтярева // Вестник харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина. - 2010. - № 19 (898). - С. 82-88.
16. Распространенность повышенного уровня с-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С.Е.

Евстифеева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев (и др.) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10, № 6. - С. 597-605.

17. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1) // Неотложная кардиология. – 2014- № 1. – С. 42–64.

18. Руденко, Б.А. Современные тенденции развития реперфузионной терапии у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Б.А. Руденко, А.С. Шаноян, С.А. Бойцов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2014. - № 39. - С. 31-36.

19. Руководство по оптической когерентной томографии / под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. – М.: Физматлит, 2007. - 296 с.

20. Сердечные тропонины Т и I в диагностике острого инфаркта миокарда / Ю.А. Васюк, О.В. Крикунова, А.М. Яковчук (и др.) // Медицина критических состояний. - 2008. - № 3. - С. 26-30.

21. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ, и экспертных оценок по проблеме) / В.И. Харченко, Е.П. Кокорина, М.В. Корякин (и др.) // Российский кардиологический журнал. – 2005. - № 1. – С. 5-15.

22. Современные биохимические маркеры в диагностике инфаркта миокарда / Т.А. Мухтаров, В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Е.В. Белякова // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 28, № 2 (291). - С. 37-41.

23. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов, Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 158-166.

24. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра "РЕКОРД-

2") / А.Д. Эрлих, М.С. Харченко, О.Л. Барбараш (и др.) // Кардиология. - 2013. - Т. 53, № 1. - С. 14-22.

25. Ступаков, И.Н. Смертность от ишемической болезни сердца в Российской Федерации / И.Н. Ступаков // Здравоохранение (Москва). – 2008. - № 7. – С. 21—34.

26. Шаленкова, М.А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М.А. Шаленкова, Э.Т. Мухаметова, З.Д. Михайлова // Клиническая медицина. - 2013. - Т. 91, № 11. - С. 14-20.

27. Шевченко, О.П. Ишемическая болезнь сердца / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев. - М.: Реафарм, 2005.

28. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study on plaque rupture, plaque erosion, and calcified nodule in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, morphologic characteristics, and outcomes after percutaneous coronary intervention / T. Higuma, T. Soeda, N. Abe (et al.) // JACC Cardiovasc. Interv. – 2015. – № 8. – P. 1166–117.

29. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H.C. Stary, A.B. Chandler, R.E. Dinsmore (et al.) // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1995. – Vol. 15, № 9. – P. 1512-31.

30. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2581 patients and 2807 lesions / F. D’Ascenzo, U. Barbero, E. Cerrato (et al.) // Am. Heart J. – 2015. – Vol. 169. – P. 663–73.

31. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion / S. Takarada, T. Imanishi, Y. Liu (et al.) // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 75, № 2. – P. 202-6.

32. Albert, M.A. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk / M.A. Albert, P.M. Ridker // *Curr. Cardiol. Rep.* – 1999. – № 1. – P. 99–104.
33. 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.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 7. – P. 573-83.
34. Angiographically intermediate left main bifurcation disease assessment by frequency domain optical coherence tomography (FD-OCT) / I. Dato, F. Burzotta, C. Trani (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 220. – P. 726–28.
35. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study / J. Dai, J. Tian, J. Hou (et al.) // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 247. – P. 111-7.
36. Atherosclerosis in angiographically “normal” coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations / G.S. Mintz, J.A. Painter, A.D. Pichard (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 1479–85.
37. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes / E.M. Antman, M.J. Tanasijevic, B. Thompson (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1342–1349.
38. Cardiovascular OCT Imaging / eds J. Fujimoto, J. Schmitt, I.K. Jang. - Switzerland: Springer, 2015. – 222 p.
39. Carr Jr., M.E. Effect of fibrin structure on plasmin-mediated dissolution of plasma clots / M.E. Carr Jr., B.M. Alving // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 1995. – Vol. 6, № 6. – P. 567-73.
40. Catheter-based optical imaging of a human coronary artery / G.J. Tearney, M.E. Brezinski, S.A. Boppart (et al.) // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 3013.
41. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography / H. Yabushita, B.E. Bouma, S.L. Houser (et al.) // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 13. – P. 1640-5.

42. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography / J. Schaar, C. de Korte, F. Mastik (et al.) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2636–2641.

43. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center / C. Kirma, A. Izgi, C. Dunder (et al.) // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, № 5. – P. 716-21.

44. Clinical utility of quantitative bright spots analysis in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / Y. Minami, J. Phipps, T. Hoyt (et al.) // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 31. – P. 1479–1487.

45. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction / A.W. van 't Hof, A. Liem, M.J. de Boer (et al.) // *Lancet*. – 1997. – № 350 (9078). – P. 615-9.

46. 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. – P. 2550–4.

47. Comparative care and outcomes for acute coronary syndromes in Central and Eastern European Transitional countries: A review of the literature / F.G. Smith, R.A. Brogan, O. Alabas (et al.) // *Eur. Heart J.* - 2014. – № 1. – P. 1–18.

48. Comparison of nonculprit coronary plaque characteristics between patients with and without diabetes: a 3-vessel optical coherence tomography study / K. Kato, T. Yonetsu, S.J. Kim (et al.) // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2012. – Vol. 5, № 11. – P. 1150-8.

49. Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for evaluation of coronary lipid-rich atherosclerotic plaque progression and regression / Z. Xie, J. Tian, L. Ma (et al.) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 1374-80.

50. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization

and Validation / G.J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. - 2012. – Vol. 59, № 12. – P. 1058-72.

51. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus / P.R. Moreno, A.M. Murcia, I.F. Palacios (et al.) // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2180–2184.

52. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death / A. Farb, A.P. Burke, A.L. Tang (et al.) // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1354-1363.

53. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly / A.P. Burke, A. Farb, G.T. Malcom (et al.) // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1276–1282.

54. Coronary thrombus in patients undergoing primary PCI for STEMI: Prognostic significance and management / S. Vecchio, E. Varani, T. Chechi (et al.) // World J. Cardiol. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 381-92.

55. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis / V. Jasti, E. Ivan, V. Yalamanchili (et al.) // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2831–36.

56. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh, J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield (et al.) // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1387-1397.

57. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? / W.K. Lagrand, C.A. Visser, W.T. Hermens (et al.) // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 96–102.

58. Delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance coronary artery wall imaging: comparison with multislice computed tomography and quantitative coronary angiography / S. Yeon, A. Sabir, M. Clouse (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 441-447.

59. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations / K. Yamasaki, M. Kurimura, T. Kasai (et al.) // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 47, № 4. – P. 471-7.
60. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / Y. Ino, T. Kubo, A. Tanaka (et al.) // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 76–82.
61. Differential diagnosis of elevated troponins / S. Korff, H.A. Katus, E. Giannitsis (et al.) // *Heart.* – 2006. – Vol. 92, № 7. – P. 987-93.
62. Discrepancy between frequency domain optical coherence tomography and intravascular ultrasound in human coronary arteries and in a phantom in vitro coronary model / I.C. Kim, C.W. Nam, Y.K. Cho (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 860–6.
63. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays / T. Reichlin, W. Hochholzer, S. Bassetti (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 9. – P. 858-67.
64. Elevated levels of systemic pentraxin 3 are associated with thin-cap fibroatheroma in coronary culprit lesions: assessment by optical coherence tomography and intravascular ultrasound / S. Koga, S. Ikeda, T. Yoshida (et al.) // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 6, № 9. – P. 945-54.
65. Eroded Versus Ruptured Plaques at the Culprit Site of STEMI: In Vivo Pathophysiological Features and Response to Primary PCI / F. Saia, K. Komukai, D. Capodanno (et al.) // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 566-75.
66. Erythrocyte-rich thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: association with oxidative stress and its impact on myocardial reperfusion / K. Yunoki, T. Naruko, K. Sugioka (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 12. – P. 1480-90.

67. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / G. Steg, S. James, D. Atar (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2569-2619.

68. Evaluation of Variable Thin-Cap Fibroatheroma Definitions and Association of Virtual Histology-Intravascular Ultrasound Findings With Cavity Rupture Size / T. Hirai, Z. Chen, L. Zhang (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 118, № 2. – P. 162-9.

69. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis / F. Prati, E. Regar, G.S. Mintz (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 401-15.

70. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures / F. Prati, G. Guagliumi, G.S. Mintz (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2513-20.

71. Extracellular DNA traps promote thrombosis / T.A. Fuchs, A. Brill, D. Duerschmied (et al.) // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2010. – Vol. 107, № 36. – P. 15880-5.

72. Feasibility and repeatability of optical coherence tomography measurements of pre-stent thrombus burden in patients with STEMI treated with primary PCI / O.A. Kajander, L.S. Koistinen, M. Eskola (et al.) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 96-107.

73. Feasibility and safety of the second-generation, frequency domain optical coherence tomography (FD-OCT): a multicenter study / J.H. Yoon, L. Di Vito, J.W. Moses (et al.) // *J. Invasive Cardiol.* – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 206-9.

74. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease / B.D. MacNeill, I.K. Jang, B.E. Bouma (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 5. – P. 972-9.

75. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial / G.J. Bech, B. De Bruyne, N.H. Pijls (et al.) // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2928–34.

76. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention / P.A. Tonino, B. De Bruyne, N.H. Pijls (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 213-24.

77. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease / B. De Bruyne, N.H. Pijls, B. Kalesan (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 11. – P. 991-1001.

78. Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography: an ex vivo validation and an initial in vivo feasibility study / T. Kume, H. Okura, R. Yamada (et al.) // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, № 6. – P. 1086-91.

79. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk (et al.) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 15. – P. 1772-8.

80. Fuster, V. The CVD paradox: mortality vs prevalence / V. Fuster, B.M. Mearns // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – Vol. 6, № 11. – P. 669.

81. Giannitsis, E. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study for Quantification of Infarct Size Comparing Directly Serial Versus Single Time-Point Measurements of Cardiac Troponin T / E. Giannitsis, H. Steen, K. Kurz // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51, № 3. – P. 307-314.

82. Hamm, C.W. The year in cardiology 2013: acute coronary syndromes / C.W. Hamm, F Crea // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 6. – P. 349-52.

83. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfused acute myocardial infarction / T.L. Nguyen, J.A. Phan, L. Hee (et al.) // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 170, № 4. – P. 715-725.

84. Hong, M.K. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study

in 235 patients / M.K. Hong, G.S. Mintz, C.W. Lee // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 8. – P. 928-33.

85. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture / P.K. Shah, E. Falk, J.J. Badimon (et al.) // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 1565-9.

86. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18 FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low carbohydrate high fat preparation / J. Wykrzykowska, S. Lehman, G. Williams (et al.) // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 563–568.

87. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography / C.A. Puliafito, M.R. Hee, CP. Lin (et al.) // *Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 102, № 2. – P. 217-29.

88. Imaging the vulnerable plaque / D. Vancraeynest, A. Pasquet, V. Roelants (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 20. – P. 1961-79.

89. In vivo 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a non-invasive measure of carotid plaque inflammation in patients / A. Tawakol, R. Migrino, G. Bashian (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1818-1824.

90. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography / I.K. Jang, G.J. Tearney, B. MacNeill (et al.) // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 12. – P. 1551-5.

91. In vivo comparison of optical coherence tomography and angiography for the evaluation of coronary plaque characteristics / M. Tanako, I. Jang, S. Inami (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 471-476.

92. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography / T. Yonetsu, T. Kakuta, T. Lee (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 10. – P. 1251-9.

93. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography / H. Jia, F.

Abtahian, A.D. Aguirre (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 19. – P. 1748-58.

94. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood / M. Brezinski, K. Saunders, C. Jesser (et al.) // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 15. – P. 1999-2003.

95. Intra-coronary thrombus evolution during acute coronary syndrome: regression assessment by serial optical coherence tomography analyses / N. Amabile, S. Hammas, S. Fradi (et al.) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 433-40.

96. Intravascular ultrasound guidance of percutaneous coronary intervention in ostial chronic total occlusions: a description of the technique and procedural results / N. Ryan, N. Gonzalo, P. Dingli (et al.) // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 33, № 6. – P. 807-813.

97. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe (et al.) // *Circulation.* – 2012. – 126, № 16. – P. 2020-35.

98. Keeley, C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of randomised trials / C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 13–20.

99. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke (et al.) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1262-75.

100. Lipid Assessment Trial Italian Network (LATIN) Investigators. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction / R. Latini, A.P. Maggioni, G. Peri (et al.) // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 16. – P. 2349-54.

101. Longitudinal distribution of plaque burden and necrotic core rich plaques in nonculprit lesions of patients presenting with acute coronary syndromes /

J. Wykrzykowska, G. Mintz, H. Garcia-Garcia (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 10-18.

102. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / F. Zijlstra, J.C. Hoorntje, M.J. de Boer (et al.) // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1413–9.

103. Manual Thrombus Aspiration Is Not Associated With Reduced Mortality in Patients Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: An Observational Study of 10,929 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction From the London Heart Attack Group / D.A. Jones, K.S. Rathod, S. Gallagher (et al.) // JACC Cardiovasc. Interv. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 575-84.

104. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC substudy group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease / B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn (et al.) // N. Engl. J. Med. □- 2000. □- Vol. 343. □- P. 1139-1147.

105. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: Analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound / M. Takano, K. Mizuno, K. Okamatsu (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 99-104.

106. Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: results of the OCTAVIA Study / G. Guagliumi, D. Capodanno, F. Saia (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. Intv. – 2014. – № 7. – P. 958–68.

107. Mintz, G.S. Intravascular imaging in coronary artery disease / G.S. Mintz, G. Guagliumi // Lancet. – 2017. – Vol. 390. – P. 793–809.

108. Morphology of vulnerable coronary plaque: Insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome / M. Yamagishi, M. Terashima, K. Awano (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 106–111.

109. Multi-laboratory interinstitute reproducibility study of IVOCT and IVUS assessments using published consensus document definitions / E. Gerbaud, G.

Weisz, A. Tanaka (et al.) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 17. – P. 756–64.

110. Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography / T. Kubo, T. Imanishi, M. Kashiwagi (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, № 3. – P. 318–22.

111. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann (et al.) // *Science.* – 2004. - № 303 (5663). – P. 1532–1535.

112. Nissen, S.E. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications / S.E. Nissen, P. Yock // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 4. – P. 604-16.

113. Noncalcified atherosclerotic lesions with vulnerable characteristics detected by coronary CT angiography and future coronary events / H. Yamamoto, T. Kitagawa, N. Ohashi (et al.) // *J. Cardiovasc. Comput. Tomography.* – 2013. – № 7. – P. 192-199.

114. Norata, G.D. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases / G.D. Norata, C. Garlanda, A.L. Catapano // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 35-40.

115. OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study / T. Kubo, T. Akasaka, J. Shite (et al.) // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2013. - № 6. – P. 1095–104.

116. OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap / F. Prati, S. Uemura, G. Souteyrand (et al.) // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 283-7.

117. Optical coherence tomography / D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin (et al.) // *Science.* – 1991. – № 254 (5035). – P. 1178-81.

118. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology / M.E. Brezinski, G.J. Tearney, B.E. Bouma (et al.) // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, № 6. – P. 1206-13.

119. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study / R. Vergallo, X. Ren, T. Yonetsu (et al.) // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167, № 1. – P. 59-67.

120. Pathology of the vulnerable plaque / R. Virmani, A.P. Burke, A. Farb, F.D. Kolodgie // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. C13–8.

121. Pentraxin 3 as a biomarker for acute coronary syndrome: Comparison with biomarkers for cardiac damage / N. Kume, H. Mitsuoka, K. Hayashida, M. Tanaka // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 38-45.

122. Pentraxin 3 in unstable angina and nonST-segment elevation myocardial infarction / S. Matsui, J. Ishii, F. Kitagawa (et al.) // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 210. – P. 220—5.

123. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity / A. Mantovani, C. Garlanda, B. Bottazzi (et al.) // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21, Suppl. 2. – P. S43-7.

124. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease / K. Inoue, T. Kodama, H. Daida (et al.) // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – 2012. – P. 657025.

125. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study / N.H. Pijls, P. van Schaardenburgh, G. Manoharan (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 21. – P. 2105-11.

126. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction / E. Arbustini, B. Dal Bello, P. Morbini (et al.) // *Heart.* – 1999. – Vol. 82. – P. 269–272.

127. Plaque morphologies and the clinical prognosis of acute coronary syndrome caused by lesions with intact fibrous cap diagnosed by optical coherence tomography / T. Yonetsu, T. Lee, T. Murai (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 766-74.

128. Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome / G. Niccoli, R.A. Montone, L. Di Vito (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1377-1384.

129. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations / F.S. Apple, H.E. Quist, P.J. Doyle (et al.) // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49, № 8. – P. 1331-6.

130. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide / T. Omland, A. Aakvaag, V.V. Bonarjee (et al.) // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1963–1969.

131. Porcine coronary imaging in vivo by optical coherence tomography / G. Tearney, I. Jang, D. Kang (et al.) // *Acta Cardiol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 233–237.

132. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study / J. Tian, H. Dauerman, C. Toma (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 7. – P. 672-680.

133. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis / M. Iannaccone, G. Quadri, S. Taha (et al.) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 17, № 10. – P. 1128-37.

134. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease / H. Toss, B. Lindahl, A. Siegbahn, L. Wallentin // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 4204-4210.

135. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction / R. Latini, A.P. Maggioni, G. Peri (et al.) // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2349—54.

136. Prognostic value of pentraxin-3 level in patients with STEMI and its relationship with heart failure and markers of oxidative stress / M. Tomandlova, J. Jarkovsky, J. Tomandl (et al.) // *Dis. Markers.* – 2015. – 2015. – P. 159051.

137. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study / J.M. de la Torre Hernandez, F. Hernández Hernandez, F. Alfonso (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 351–58.

138. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans / G. Peri, M. Inrona, D. Corradi (et al.) // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 6. – P. 636-41.

139. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography / G. Tearney, H. Yabushita, S. Houser (et al.) // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 113-119.

140. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, H. Katus (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 18. – P. 2197-204.

141. Relation of ruptured plaque culprit lesion phenotype and outcomes in patients with ST elevation acute myocardial infarction / S.W. Kim, Y.J. Hong, G.S. Mintz (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, № 6. – P. 794-9.

142. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography / O. Raffel, G. Tearney, D. Gauthier (et al.) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 8. – P. 1820-1827.

143. Relationship between high sensitive C reactive protein and coronary plaque component in patients with acute coronary syndrome: Virtual Histology study / T. Sawada, J. Shite, T. Shinke (et al.) // *J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 141-150.

144. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death / M.C. Kramer, S.Z. Rittersma, R.J. de Winter (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 122-132.

145. Relationships of elevated systemic pentraxin-3 levels with high-risk coronary plaque components and impaired myocardial perfusion after percutaneous

coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction / S. Kimura, H. Inagaki, G. Haraguchi (et al.) // *Circ. J.* – 2014. – Vol. 78, № 1. – P. 159-69.

146. Reproducibility of coronary optical coherence tomography for lumen and length measurements in humans / F. Sedele, G. Biondi-Zoccai, P. Kwiatkowski (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, № 8. – P. 1106-12.

147. Residual atherothrombotic material after stenting in acute myocardial infarction--an optical coherence tomographic evaluation / M. Magro, E. Regar, J.L. Gutiérrez-Chico (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167, № 3. – P. 656-63.

148. Samoszuk, M. Effects of human mast cell tryptase and eosinophil granule proteins on the kinetics of blood clotting / M. Samoszuk, M. Corwin, S.L. Hazen // *Am. J. Hematol.* – 2003. – Vol. 73. – P. 18-25.

149. Serum pentraxin 3 levels are associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris / M.F. Karakas, E. Buyukkaya, M. Kurt (et al.) // *J. Investig. Med.* – 2013. – Vol. 61, № 2. – P. 278-85.

150. Significance of intraplaque neovascularisation for vulnerability: optical coherence tomography study / J. Tian, J. Hou, L. Xing (et al.) // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, № 20. – P. 1504-9.

151. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology / A.C. van der Wal, A.E. Becker, C.M. van der Loos (et al.) // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89, № 1. – P. 36-44.

152. Srikanth, S. Pathophysiology of coronary thrombus formation and adverse consequences of thrombus during PCI / S. Srikanth, J.A. Ambrose // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. 168-76.

153. SYNTAX Score and Pre- and Poststent Optical Coherence Tomography Findings in the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients With Stable Angina Pectoris / K.L. Bryniarski, D.L. Walters, C.J. Kim (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120, № 6. – P. 898-903.

154. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps / S. Jaillon, G. Peri, Y. Delneste (et al.) // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204, № 4. – P. 793-804.
155. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease / F. Fornai, A. Carrizzo, M. Forte (et al.) // *Immun. Ageing.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 25. doi: 10.1186/s12979-016-0080-1.
156. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes / V. Fuster, L. Badimon, J.J. Badimon, J.H. Chesebro // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326, № 4. – P. 242-50.
157. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / J.A. de Lemos, D.A. Morrow, J.H. Bentley (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1014–1021.
158. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina / G. Liuzzo, L.M. Biasucci, J.R. Gallimore (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 417–424.
159. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA / S. Matetzky, M. Novikov, L. Gruberg (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34, № 7. – P. 1932-8.
160. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge / J.H. Chesebro, G. Knatterud, R. Roberts (et al.) // *Circulation.* – 1987. – Vol. 76, № 1. – P. 142-54.
161. Thrombus burden and myocardial damage during primary percutaneous coronary intervention / M. Napodano, G. Dariol, A.H. Al Mamary (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, № 9. – P. 1449-56.
162. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion / T. Quillard, H.A. Araújo, G. Franck (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 22. – P. 1394-404.

163. TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy / S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 15. – P. 1389-98.
164. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy / S.K. James, P. Armstrong, E. Barnatan (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 916–924.
165. Type 2 diabetes mellitus is associated with a lower fibrous cap thickness but has no impact on calcification morphology: an intracoronary optical coherence tomography study / A. Milzi, M. Burgmaier, K. Burgmaier (et al.) // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 152. doi: 10.1186/s12933-017-0635-2.
166. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view / E. Falk, M. Nakano, J.F. Bentzon (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 719–28.
167. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound / I.K. Jang, B.E. Bouma, D.H. Kang (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 4. – P. 604-9.
168. Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound / I.K. Jang, G. Tearney, B. Bouma (et al.) // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 22. – P. 2754.
169. Willerson, J.T. Inflammation as a cardiovascular risk factor / J.T. Willerson, P.M. Ridker // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 21 Suppl. 1. – P. II-10.
170. Yang, W. Characterization of plaques using 18F-FDG PET/CT in patients with carotid atherosclerosis and correlation with matrix metalloproteinase-1 / W. Yang // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 227–233.