

На правах рукописи

ХОАНГ ХЮЙ ЧЫОНГ

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ИНФАРКТА МИОКАРДА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ:
ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИГГЕРОВ, ОЦЕНКА ПРОГНОЗА**

14.01.05 — Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2020

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель: **Кобалава Жанна Давидовна**
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты: **Павликова Елена Петровна**
доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе медицинского научно-образовательного центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Громов Дмитрий Геннадьевич
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Терещенко Андрей Сергеевич
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится _____ 2020 года в _____ на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д.61; ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «__» _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной сердечно-сосудистой смертности в России (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017; Starodubov *et al.*, 2018) и в мире (Virani *et al.*, 2020). Для ИМ второго типа (ИМ2Т) рекомендации, алгоритмы обследования и ведения, режимы медикаментозной терапии, методы определения прогноза разработаны не в полной мере (Dahhan, 2019; Sandoval and Jaffe, 2019), что обуславливает необходимость усовершенствования подходов к ведению пациентов с ИМ, в особенности ИМ2Т.

Стратификация риска неблагоприятных исходов при ИМ с использованием шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) хорошо изучена при ИМ первого типа (ИМ1Т) (Correia *et al.*, 2014; Baron *et al.*, 2015), тогда как ее прогностическая ценность в популяции пациентов с ИМ2Т имеет меньшую доказательную базу (Arora *et al.*, 2018; Murphy *et al.*, 2020). Немногочисленны исследования с эхокардиографической оценкой глобальной продольной деформации, диастолическую дисфункцию (ДД) левого желудочка (ЛЖ), функцию правого желудочка (ПЖ) у пациентов с разными типами ИМ (Saaby *et al.*, 2014; López-Cuenca *et al.*, 2016).

Степень разработки темы. Распространённость ИМ2Т варьирует от 2% до 73,8% (DeFilippis *et al.*, 2019; Sandoval and Jaffe, 2019). Высокая вариабельность связана с различными диагностическими критериями (учитываемыми триггерами и их пороговыми значениями) и низкой частотой использования коронарографии (КАГ) (Vargas *et al.*, 2019). Хотя ключевая роль КАГ в дифференцировке ИМ1Т и ИМ2Т была упомянута в нескольких обзорах (Januzzi and Sandoval, 2017; Mihatov, Januzzi and Gaggin, 2017), до сих пор это исследование применяется лишь у части пациентов с клиническим подозрением на ИМ2Т (Sandoval and Jaffe, 2019). Определению прогноза при ИМ2Т посвящено только одно исследование, в котором была разработана шкала TARRACO (Troponin Assessment for Risk stratification of patients without Acute COronary athero-thrombosis) для оценки вероятности наступления неблагоприятных исходов в течение 6 месяцев (Cediel *et al.*, 2018). Однако, в этой работе выполнение КАГ не являлось необходимым для верификации типа ИМ, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения прогностического значения существующих шкал при ИМ2Т с учётом ангиографических данных.

Цель исследования: у первично госпитализированных пациентов с ИМ изучить клинические особенности и исходы в зависимости от степени/характера атеросклеротического поражения коронарных артерий и наличия триггеров с применением современных эхокардиографических методов оценки функции левого и правого желудочков.

Задачи исследования:

У пациентов, госпитализированных с острым ИМ:

1. Изучить распространённость, факторы риска, клинические характеристики и особенности терапии ИМ с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

2. Выявить и охарактеризовать триггеры ИМ в сопоставлении с ангиографическими параметрами.

3. Определить частоту осложнений, неблагоприятных внутрибольничных и отдалённых исходов в зависимости от степени атеросклеротического сужения коронарных артерий и наличия триггеров.

4. Оценить прогностическое значение существующих шкал стратификации риска при ИМ в зависимости от наличия атеротромбоза и триггеров.

5. Проанализировать частоту, степень и прогностическое значение нарушения систолической функции левого и правого желудочков в разных подгруппах пациентов.

Научная новизна

У пациентов с ИМ впервые в отечественной практике проанализированы распространённость, клинические характеристики, особенности терапии в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). Установлено, что женский пол, анемия, отсутствие ишемических изменений по данным электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) ассоциируются с отсутствием атеротромбоза при ИМ.

Впервые на основе данных проспективного наблюдения изучена распространённость и характеристики триггеров развития ИМ. Установлено 4 фенотипа ИМ на основании сопоставления ангиографических параметров и наличия предопределённых триггеров.

Установлено сопоставимое прогностическое значение шкал GRACE, TARRACO, индекса коморбидности Charlson в оценке риска внутрибольничной смертности и

отдалённых исходов в течение 1,5 лет у пациентов с разными сочетаниями клинических и ангиографических характеристик (фенотипами ИМ). Определено пороговое значение каждой шкалы, позволяющее разделить пациентов на группы с низким и высоким риском смерти от любых причин. Разработана и валидирована шкала с использованием триггеров и индекса коморбидности Charlson для прогнозирования отдалённых исходов ИМ2Т с триггерами, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью.

Показана ассоциация триггеров ИМ с неблагоприятным прогнозом, включая внутрибольничную и долгосрочную смертность. Установлены детерминанты прогноза кратко- и долгосрочных исходов при ИМ2Т с триггерами.

Выявлено независимое прогностическое значение эхокардиографических показателей систолодиастолической функции и деформации левого желудочка, а также функции правого желудочка в отношении неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ1Т без триггеров и ИМ2Т с триггерами.

Практическая значимость. У первично госпитализированных пациентов на основании ангиографических параметров и наличия триггеров были выделены фенотипы ИМ, которые имели разные как кратко-, так и долгосрочные исходы. Разные исходы установленных фенотипов ИМ диктуют необходимость комплексного подхода к тактике ведения пациентов ИМ с учётом важного значения КАГ и оценки триггеров в верификации типа ИМ.

Продемонстрирована важность оценки триггеров с целью стратификации риска кратко- и долгосрочного неблагоприятных исходов в течение 1,5 лет после выписки из стационара, а также, возможно, их коррекции.

Установлено высокое прогностическое значение шкалы GRACE, индекса коморбидности Charlson для внутрибольничной смертности у пациентов ИМ2Т с триггерами.

Шкалы GRACE, TARRACO, индекс коморбидности Charlson имеют более низкую прогностическую способность для оценки долгосрочной летальности у пациентов с ИМ2Т с триггерами. Для стратификации риска в данной популяции больных дополнительно можно использовать разработанную шкалу с высокой чувствительностью и специфичностью, с включением данных о предшествующем ИМ, подъёме сегмента ST на ЭКГ, уровне гемоглобина при поступлении и степени коморбидности по индексу Charlson.

Продемонстрирована целесообразность оценки показателей глобальной продольной деформации ЛЖ и функции ПЖ в качестве предикторов наступления неблагоприятных отдалённых исходов у пациентов ИМ1Т без триггеров и ИМ2Т с триггерами.

Положения, выносимые на защиту

1. Сопоставление данных о наличии триггеров с ангиографическими показателями позволяет выделить 4 фенотипа ИМ: ИМ1Т без триггеров (34,7%); ИМ1Т с триггерами (21,1%); ИМ2Т с триггерами (24,4%); ИМ без атеротромбоза и триггеров (19,8%).

2. Частота встречаемости триггеров у пациентов с ИМ составляет 45,5%. Наличие триггеров является предиктором внутрибольничной [отношение шансов (ОШ) = 4,5, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0–10,0, $p < 0,001$], общей смертности (ОШ = 2,4, 95% ДИ 1,5–3,6, $p < 0,001$) и общих неблагоприятных исходов (ОШ = 2,0, 95% ДИ 1,5–2,8, $p < 0,001$).

3. Шкала GRACE показала высокую прогностическую способность в стратификации риска внутрибольничной смертности у пациентов с ИМ2Т с триггерами [Площадь под кривой (Area Under Curve) (AUC) 0,878, 95% ДИ 0,803–0,954, $p < 0,0001$, чувствительность 91,7%, специфичность 71%, пороговое значение > 143 балла], однако она менее полезна в оценке риска долгосрочной летальности у этих пациентов (AUC 0,748, 95% ДИ 0,652–0,843, $p < 0,0001$, чувствительность 74,3%, специфичность 70,5%, пороговое значение > 139 баллов). Разработанная модель имела высокое прогностическое значение в предсказании наступления долгосрочной летальности у пациентов с ИМ2Т с триггерами (AUC 0,840, 95% ДИ 0,770–0,911, $p < 0,0001$, чувствительность 80,0%, специфичность 79,9%).

4. Снижение GLS $\leq 12,8\%$ (чувствительность 77,8%, специфичность 69,1%, AUC 0,782, 95% ДИ 0,680–0,864, $p < 0,0001$; ОШ = 6,0, 95% ДИ 1,4–26,0, $p = 0,016$); E/A $\leq 0,8$ (чувствительность 82,4%, специфичность 64,3%, AUC 0,744, 95% ДИ 0,639–0,831, $p = 0,0002$; ОШ = 12,3, 95% ДИ 2,3–64,7, $p = 0,003$); TAPSE $\leq 18,5$ мм (чувствительность 66,7%, специфичность 77,9%, AUC 0,746, 95% ДИ 0,640–0,833, $p = 0,0018$; ОШ = 5,2, 95% ДИ 1,1–24,4, $p = 0,03$) ассоциированы с наступлением неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев при ИМ1Т без триггеров.

5. Снижение GLS $\leq 9,6\%$ (чувствительность 61,1%, специфичность 90,9%, AUC 0,815, 95% ДИ 0,706–0,896, $p < 0,0001$; ОШ = 8,1, 95% ДИ 3,5–93,7, $p = 0,001$) ассоциировано с наступлением неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев при ИМ2Т с триггерами.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в работу кардиологических и реанимационных отделений ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ г. Москвы.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москвы 18 марта 2020 года. Материалы диссертации доложены на I международной научно-практической конференции по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению «Наука. Образование. Медицина. Производство. Долголетие.» (Ялта, 2018г.), конгрессе по неотложной сердечно-сосудистой помощи (Малага, 2019г.).

Публикация

По результатам диссертации опубликовано 5 работ, из них 2 – в изданиях из перечня РУДН, 4 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 190 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвящённых изложению материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, ограничения исследования, практических рекомендаций, описания двух клинических случаев и списка литературы, включающего 16 отечественных и 249 зарубежных источников и 2 приложений. Работа содержит 35 таблиц и 25 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Структура исследования: В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование было включено 712 последовательных пациентов (61% составили мужчины с медианой возраста 65 лет с острым ИМ (Thygesen *et al.*, 2012), которым выполнялась КАГ в течение первых 24 часов после начала заболевания (Таблица 1). Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков

атеротромбоза по данным КАГ и наличия или отсутствия триггеров. В ЭХОКГ-субисследование включен 241 пациент, которым проводили оценку систолодиастолической функции и деформации ЛЖ, функции ПЖ в первые 2–4 дня госпитализации.

У всех пациентов проводилось изучение жалоб, данных анамнеза и физического обследования. Лабораторно-инструментальные исследования выполняли в соответствии с российскими стандартами оказания медицинской помощи.

Таблица 1 – Общая клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 712)

| Показатель | Значение |
|---------------------------------------------------------|------------|
| Мужской пол, n (%) | 434 (61) |
| Возраст, годы, Me (IQR) | 65 (56;74) |
| СД в анамнезе, n (%) | 146 (20,5) |
| ГБ, n (%) | 634 (89) |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 155 (21,8) |
| Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%) | 57 (8,0) |
| ФП в анамнезе, n (%) | 73 (10,3) |
| Онкологические заболевания в анамнезе, n (%) | 27 (3,8) |
| ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%) | 115 (16,2) |

Оценка атеротромбоза коронарных артерий. КАГ выполняли по стандартной методике. Анализировали основные КА и их ветви. Особенности атеросклеротической бляшки анализировали по морфологической классификации поражения КА Ambrose *et al.*, 1985. К осложнённым поражениям КА относили сужение просвета КА, чередующееся с некоторым её расширением и последующим повторным сужением, а также стенозы с узким основанием, нависающими над стенкой КА проксимальным и/или дистальным краями или несколькими (3 и более) сужениями в пределах одного поражения. Стеноз КА диагностировали при наличии гемодинамически значимого сужения их просвета ($\geq 50\%$) (Zamorano *et al.*, 2016). Степень коронарного кровотока определялся по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (Doucette *et al.*, 1992).

Атеротромбозом считали наличие осложнённого стеноза КА и/или снижение кровотока по TIMI < 3.

Оценка триггеров ИМ. Нами использовались строгие специфические критерии триггеров, которые предложены в ранее опубликованных работах, посвящённых ИМ2Т (Saaby *et al.*, 2013; Landes *et al.*, 2016; Cediél *et al.*, 2017), а именно:

1. Анемия, определяемая как снижение уровня гемоглобина < 100 г/л или > 20 г/л в течение 48 часов и/или потребность в гемотрансфузии;
2. Брадиаритмия, требующая медицинского лечения или стимуляции сердца;
3. Желудочковая тахикардия, длящаяся 20 минут;
4. Наджелудочковая тахикардия, с ЧСС > 120 уд/мин, за исключением синусовой тахикардии;
5. Гипертонический криз/отёк лёгких, определяемый как повышение САД > 160 мм рт. ст. и необходимость лечения нитратами или диуретиками;
6. Бронхолёгочная инфекция, определяемая по данным клинико-лабораторных исследований с верификации по данным рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

Нами были исключены такие триггеры, как гипотензия, дыхательная недостаточность, шок в связи с неопределённостью в патогенезе развития ИМ. Так как дыхательная недостаточность и шок могут развиваться вследствие осложнений ИМ, например на фоне острой сердечной недостаточности (ОСН) или в рамках кардиологического шока, часто регистрируемого при ИМ с подъемом сегмента ST (Ibanez *et al.*, 2018).

Эхокардиография. Исследование выполняли по стандартному протоколу на аппарате Vivid 7 (General Electric Healthcare, США) в течение 48 часов после госпитализации. Дополнительное исследование включало оценку деформации ЛЖ и систолической функции ПЖ через 2–4 дня после госпитализации. При GLS (global longitudinal strain) $> 20\%$ глобальную продольную функцию ЛЖ считали сохранной (Favot *et al.*, 2016). ДД ЛЖ оценивалась на основании по следующим параметрам: E, E/A, E_{lat}, E/E_{lat} и максимальная скорость трикуспидальной регургитации (Nagueh *et al.*, 2016). Систолическую функцию ПЖ оценивали по 3 параметрам: TAPSE, RV FAC и S'.

Стратификация риска при ИМ осуществлялась с использованием следующих шкал: шкалы GRACE 2.0; шкалы TARRACO для ИМ2Т (Cediel *et al.*, 2018) и индекса коморбидности Charlson онлайн-калькулятором (Charlson *et al.*, 1987; Radovanovic *et al.*, 2014).

Наблюдение пациентов и конечные точки. Исходы включали внутрибольничную летальность и долгосрочные [общая смертность, повторная кардио- и некардиологическая госпитализации, общие неблагоприятные исходы (повторный ИМ,

инсульт, повторная кардиологическая госпитализация), которые оценивали при телефонном опросе. Медиана времени наблюдения составила 1,5 (1,0–2,2) лет. По окончании периода наблюдения получены данные о 623 (87,5%) пациентах.

Статистический анализ результатов исследования. Для сравнения категориальных переменных пользовались критерием Хи-квадрат (χ^2) и точным тестом Фишера, а количественных переменных – t-критерием Стьюдента если переменные распределены нормально, или U-критерием Манна-Уитни для ненормально распределённых данных. Результаты считали статистическим значимыми при $p < 0,05$. Все переменные со значимыми межгрупповыми различиями были включены в однофакторный, а затем - в многофакторный регрессионный анализ, определялось ОШ и 95% ДИ. Для оценки прогностического значения шкал GRACE, TARRACO, индекса Charlson использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). AUC между группами сравнивали с использованием теста Хэнли-Макнила. Для построения модели прогнозирования наступления общей смертности в течение 18 месяцев при ИМ2Т с триггерами пользовались факторами из однофакторного анализа и подходом Байесовского усреднения моделей. Модель с наименьшим значением Байесовского информационного критерия и информационного критерия Акаике считалась оптимальной. Проверка модели с помощью метода Бутстрепа, в котором включали 1000 новых выборок из оригинальной выборки, каждая новая выборка содержала 174 пациентов. При дальнейшей проверке прогнозируемая вероятность развития общей смертности при ИМ2Т с триггерами по методу бутстрепа сравнивалась с фактической вероятностью (т. е. калибровка номограммы) во всей выборке, чтобы уменьшить предвзятость и увеличить точность номограммы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространённость, клинические характеристики и особенности терапии при ИМ с разной степенью атеросклеротического поражения КА.

ИМ с атеротромбозом и ИМ без атеротромбоза выявлены у 396 (55,6%) и 316 (44,4%) пациентов соответственно. Причём отсутствие значимых поражений КА выявлено у 73 (10,3%) пациентов.

По сравнению с ИМ с атеротромбозом, ИМ без атеротромбоза чаще встречался у женщин и у более пожилых пациентов, а также характеризовался низкой частотой

подъема ST на ЭКГ. В анамнезе у пациентов с ИМ без атеротромбоза чаще имелись сердечно-сосудистые заболевания. Характеристика пациентов представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов ИМ с атеротромбозом и ИМ без атеротромбоза

| Показатель | ИМ с атеротромбозом (n=396) | ИМ без атеротромбоза (n=316) | p |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------|
| Возраст, годы, M (IQR) | 63 (55; 72,75) | 66 (57; 75) | 0,006 |
| Женский пол, n (%) | 129 (32,6) | 149 (47,2) | <0,001 |
| Подъем ST на ЭКГ, n (%) | 271 (68,4) | 69 (21,8) | <0,001 |
| ГБ в анамнезе, n (%) | 345 (87,1) | 289 (91,5) | 0,071 |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 65 (16,4) | 90 (28,5) | <0,001 |
| Реваскуляризация в анамнезе, n (%) | 35 (8,8) | 50 (15,8) | 0,005 |
| Индекс Charlson, баллы, Me (IQR) | 4 (3; 5) | 4 (3; 6) | 0,019 |
| САД, мм рт. ст., M (IQR) | 135 (120; 150) | 140 (120; 160) | 0,005 |
| ЧСС, уд/мин, M (IQR) | 74 (68; 88) | 78 (68; 90) | 0,011 |
| Гемоглобин, г/л, M (IQR) | 140 (127; 149) | 132 (118; 143) | <0,001 |
| Тропонин, нг/мл, M (IQR) | 0,75 (0,1; 6,71) | 0,25 (0,09; 1,11) | <0,001 |
| ФП на ЭКГ, n (%) | 44 (11,1) | 53 (16,8) | 0,036 |
| БЛНПГ, n (%) | 18 (4,5) | 34 (10,8) | 0,002 |
| ФВ ЛЖ, %, M (IQR) | 44 (40; 48) | 47 (40; 55) | <0,001 |
| Зоны гипо/акинезии, n (%) | 290 (73,2) | 159 (50,3) | <0,001 |
| Нет ангиографически значимых поражений, n (%) | 0 (0) | 73 (23,1) | <0,001 |
| Поражение 3 ветвей, n (%) | 238 (60,1) | 152 (48,1) | |
| Стентирование, n (%) | 381 (96,2) | 185 (58,5) | <0,001 |

Значимых различий в применяемой терапии в период госпитализации при ИМ разных типов выявлено не было, за исключением более редкого выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) ($p < 0,001$) и назначения двойной антитромбоцитарной терапии ($p = 0,035$) при ИМ без атеротромбоза.

Независимыми факторами, ассоциированными с ИМ без атеротромбоза были: отсутствие подъёма сегмента ST на ЭКГ, отсутствие зон нарушения локальной сократимости при ЭхоКГ, женский пол и наличие анемии (Рисунок 1).

Распространённость и характеристика триггеров, клинические характеристики, особенности терапии ИМ в сопоставлении с ангиографическими особенностями.

Триггеры были выявлены у 324 (45,5%) пациентов, самыми распространенными из них были гипертонический криз/отек легких (54,6%), тахикардия (29,9%), анемия (20,4%). Эти же триггеры чаще регистрировались при ИМ без атеротромбоза (Рисунок 2).

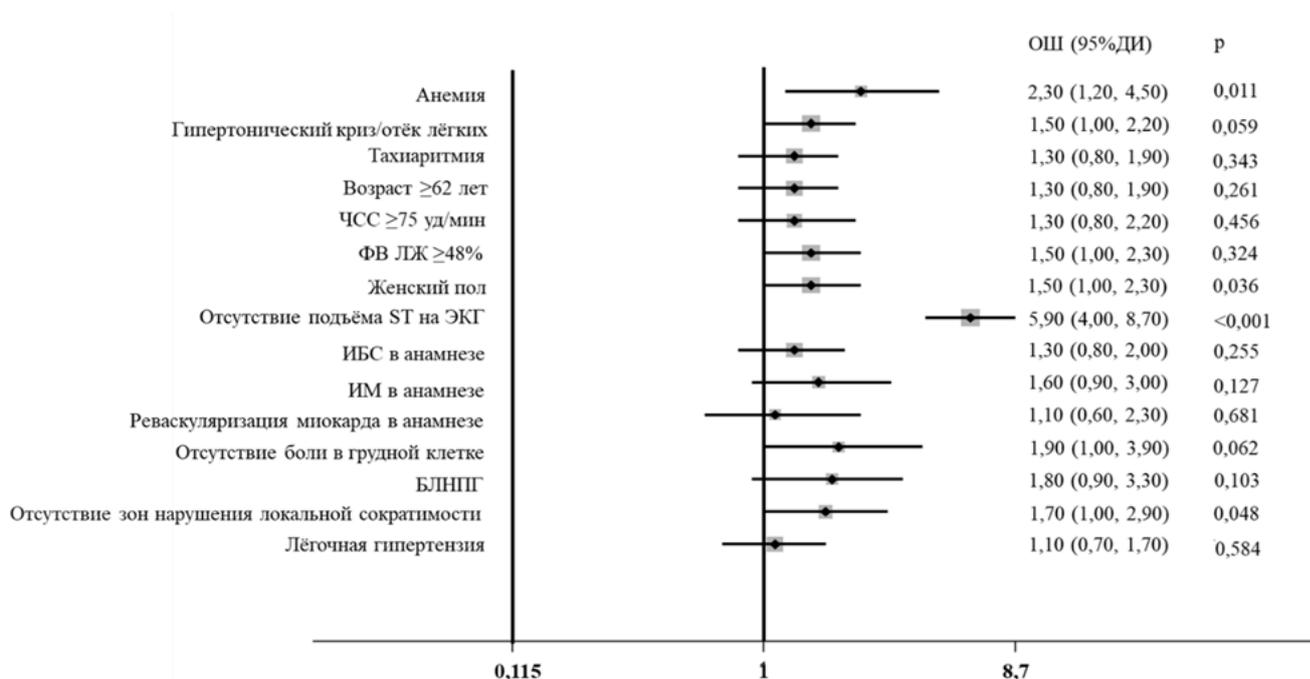


Рисунок 1 – Факторы, независимо ассоциированные с ИМ без атеротромбоза при многофакторном анализе

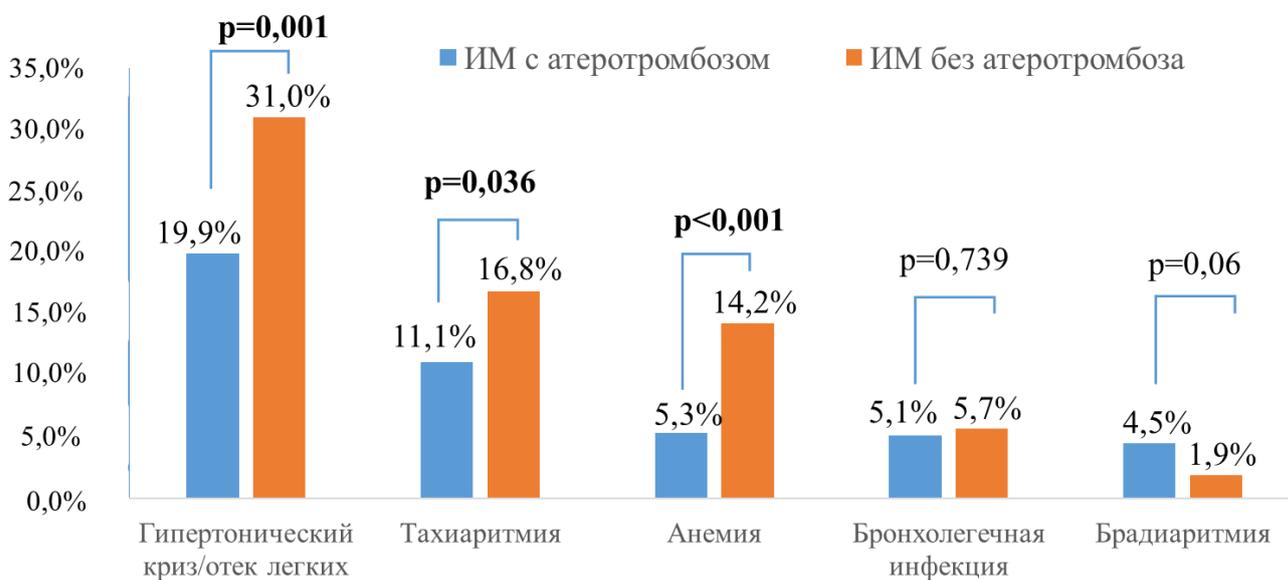


Рисунок 2 – Частота триггеров в зависимости от особенности атеросклеротического поражения КА.

Сопоставление ангиографических и клинических определений типа ИМ позволяет выделить 4 фенотипа ИМ: ИМ1Т без триггеров (34,7%); ИМ1Т с триггерами (21,1%); ИМ2Т с триггерами (24,4%) и ИМ без атеротромбоза и триггеров (19,8%) (Рисунок 3).

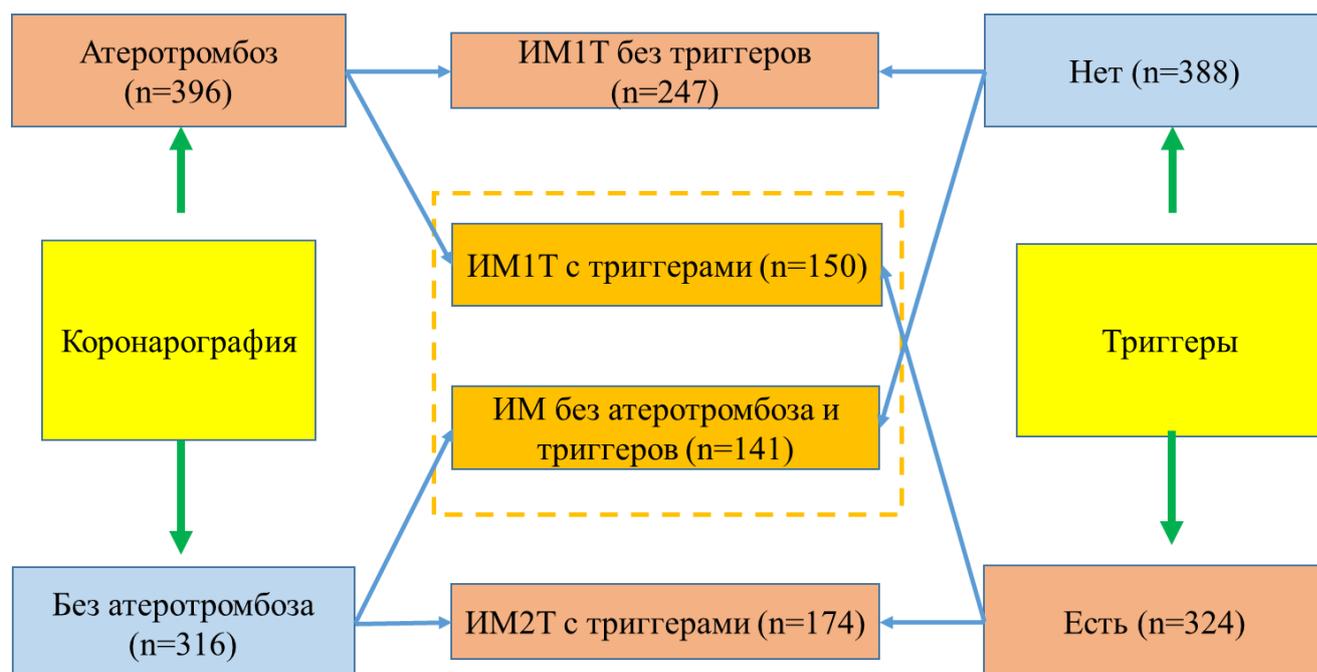


Рисунок 3 – Ангиографическое и клиническое сопоставление при определении типа ИМ

Характеристика пациентов с отдельными фенотипами ИМ представлена в Таблице 3. По сравнению с ИМ1Т без триггеров, ИМ2Т с триггерами чаще встречался у женщин и более старшего возраста. При ИМ2Т с триггерами реже фиксировался подъем ST. В анамнезе у пациентов с ИМ2Т с триггерами чаще встречались коморбидные заболевания.

Таблица 3 – Исходные демографические и клинические характеристики исследуемой популяции пациентов

| Показатель | ИМ1Т без триггеров (n=247) | ИМ2Т с триггерами (n=174) | ИМ1Т с триггерами (n=150) | ИМ без атеротромбоза и триггеров (n=141) |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Возраст, годы, М (IQR) | 61 (53; 69) | 68,5 (58,7; 76) * | 67,5 (59; 77,5) * | 65 (56; 73) #† |
| Женский пол, n (%) | 67 (27,1) | 90 (51,7) * | 62 (41,3) * | 59 (41,8) * |
| Подъем ST на ЭКГ, n (%) | 169 (68,4) | 38 (21,8) * | 103 (68,7) ≠ | 30 (21,3) *† |
| ГБ в анамнезе, n (%) | 206 (83,4) | 162 (93,1) * | 140 (93,3) * | 126 (89,4) |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 33 (13,4) | 51 (29,3) * | 33 (22) * | 38(27) * |
| СД, n (%) | 34 (13,8) | 43 (24,7) * | 40 (27,7) * | 33 (23,4) * |
| ФП, n (%) | 6 (2,4) | 36 (20,7) * | 28 (18,7) * | 3 (3,1) #† |
| Индекс Charlson, баллы, Ме (IQR) | 4 (2; 5) | 5 (3; 6) * | 5 (3; 6) * | 4 (3; 5,5) *#† |
| ЧСС, уд/мин, М (IQR) | 74 (68; 86) | 82 (72; 98) * | 78 (66; 90) ≠ | 74 (68; 80) ≠ |
| ОСН по Killip II-IV, n (%) | 29 (11,7) | 57 (32,8) * | 50 (33,3) * | 24 (17) #† |
| Тропонин, нг/мл, М (IQR) | 0,75 (0,08; 7,8) | 0,26 (0,09; 1,27) * | 0,79 (0,18; 6,2) ≠ | 0,21 (0,07; 0,91) *† |
| Гемоглобин, г/л, М (IQR) | 142 (132; 150) | 131 (111; 142) | 135 (117; 146) * | 133,5 (124,2; 143)*# |

| | | | | |
|------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Креатинин, мкмоль/л, М (IQR) | 90 (78; 104) | 97,5 (83; 115) * | 99 (85; 119,2) * | 88 (74; 103) ≠ † |
| ОПП, n (%) | 5 (2,0) | 20 (11,5) * | 21 (14,0) * | 1 (0,7) ≠ |
| ФВ ЛЖ, %, М (IQR) | 44 (40; 48) | 45 (40; 55) | 42 (38; 47,5) *≠ | 48 (42; 55) *† |
| Стеноз КА, n (%) | | | | |
| 100% | 173 (70) | 0 (0) * | 121 (80,7) *≠ | 0 (0) *† |
| 70-99% | 74 (30) | 130 (74,7) * | 28 (18,7) *≠ | 99 (70,2) *† |
| 50-69% | 0 (0) | 6 (3,4) | 0 (0) ≠ | 5 (3,5) *† |
| Незначимый стеноз | 0 (0) | 38 (21,8) * | 0 (0) ≠ | 37 (26,2) *† |
| Поражение 3 ветвей, n (%) | 139 (56,3) | 92 (52,9) | 100 (66,79) *≠ | 59 (41,8) *† |
| ЧКВ, n (%) | 237 (96) | 104 (59,8) * | 145 (96,7) ≠ | 80 (56,7)*† |

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с ИМ1Т без триггеров; ≠ – $p < 0,05$ при сравнении с ИМ2Т с триггерами; † – $p < 0,05$ при сравнении группы ИМ1Т с триггерами с группой ИМ без атеротромбоза и триггеров.

Факторами, независимо ассоциированными с ИМ2Т с триггерами, являлись: ДАД ≥ 85 мм рт. ст. (ОШ 7,9, 95% ДИ 3,7–16,6, $p < 0,001$), уровень тропонина $\leq 2,95$ нг/мл (ОШ 4,8, 95% ДИ 1,9–12,0, $p = 0,001$), отсутствие подъема сегмента ST на ЭКГ (ОШ 5,4, 95% ДИ 2,5–11,6, $p < 0,001$), ФП в анамнезе (ОШ 7,9, 95% ДИ 2,0–30,8, $p = 0,003$), ОСН II–IV по Killip (ОШ 2,7, 95% ДИ 1,0–7,2, $p = 0,047$), ОПП (ОШ 12, 95% ДИ 1,3–111,9, $p = 0,029$) и лёгочная гипертензия (ОШ 2,7, 95% ДИ 1,3–5,9, $p = 0,009$).

Влияние атеротромбоза и триггеров на неблагоприятные исходы в раннем (госпитальном) и позднем постинфарктном периодах у пациентов с различными фенотипами ИМ

Статистически достоверных различий по частоте наступления конечным точкам при ИМ в зависимости от наличия атеротромбоза не было выявлено ($p > 0,05$).

В случае наличия триггеров отмечались более высокая внутрибольничная (8,6% против 2,1%, $p < 0,001$), общая смертность (17% против 8%, $p < 0,001$) и общее количество неблагоприятных исходов (38,3% против 23,5%, $p < 0,001$) по сравнению с ИМ без триггеров. При однофакторном анализе наличие триггеров являлось предиктором внутрибольничной (ОШ = 4,5, 95% ДИ 2,0–10,0, $p < 0,001$), общей смертности (ОШ = 2,4, 95% ДИ 1,5–3,6, $p < 0,001$) и общих неблагоприятных исходов (ОШ = 2,0, 95% ДИ 1,5–2,8, $p < 0,001$).

У пациентов с ИМ2Т с триггерами частота неблагоприятных исходов была выше по сравнению с ИМ1Т без триггеров (Рисунок 4). Внутрибольничная летальность (ОШ 87,6, 95% ДИ 1,5–126,9, $p = 0,009$) и общие неблагоприятные исходы (ОШ 4,0, 95% ДИ 1,8–8,1, $p = 0,001$) в данной популяции была ассоциированы только с возрастом больных. Гипертрофия ЛЖ явилась предиктором повторной сердечно-сосудистой госпитализации

(ОШ 3,7, 95% ДИ 1,0–13,3, $p=0,048$). Предикторы общей смертности представлены на Рисунке 5.

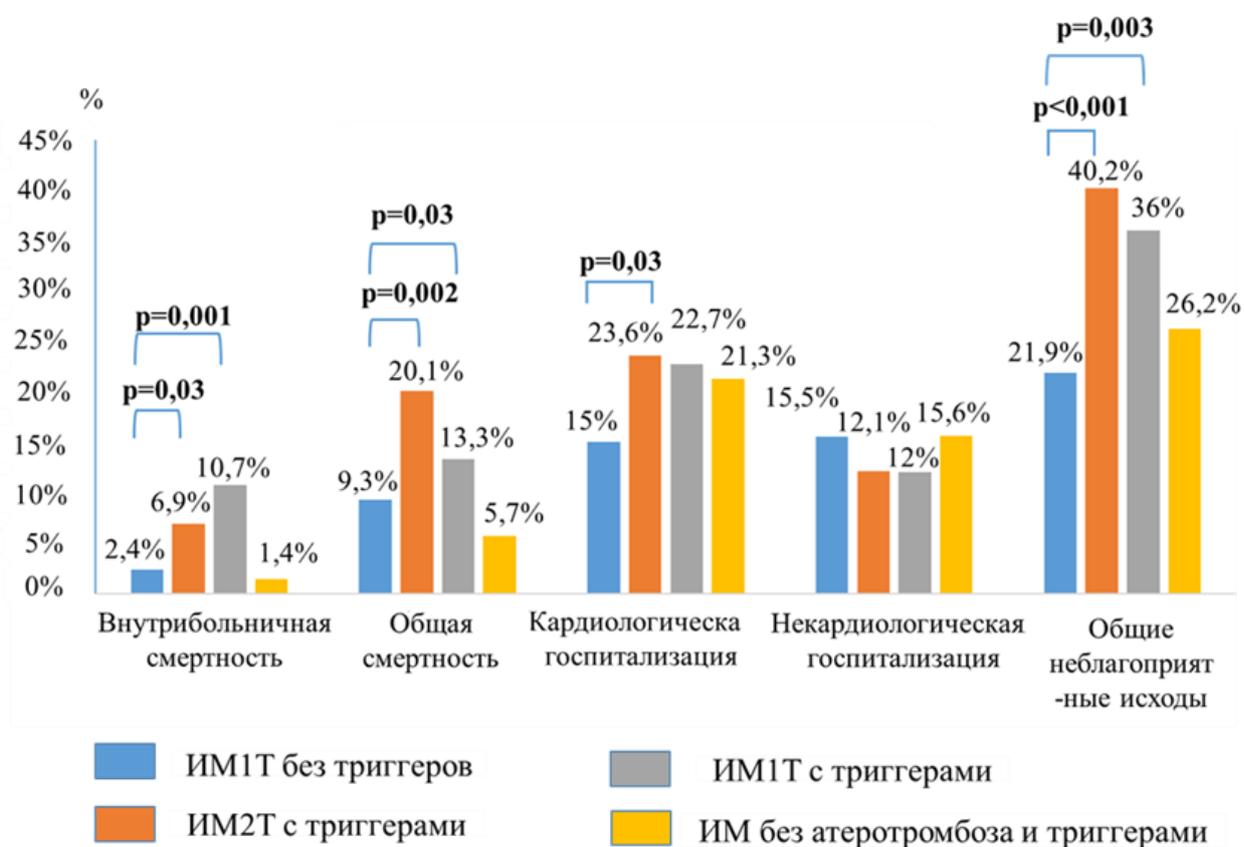


Рисунок 4 – Исходы ИМ в зависимости от ангиографических и клинических характеристик

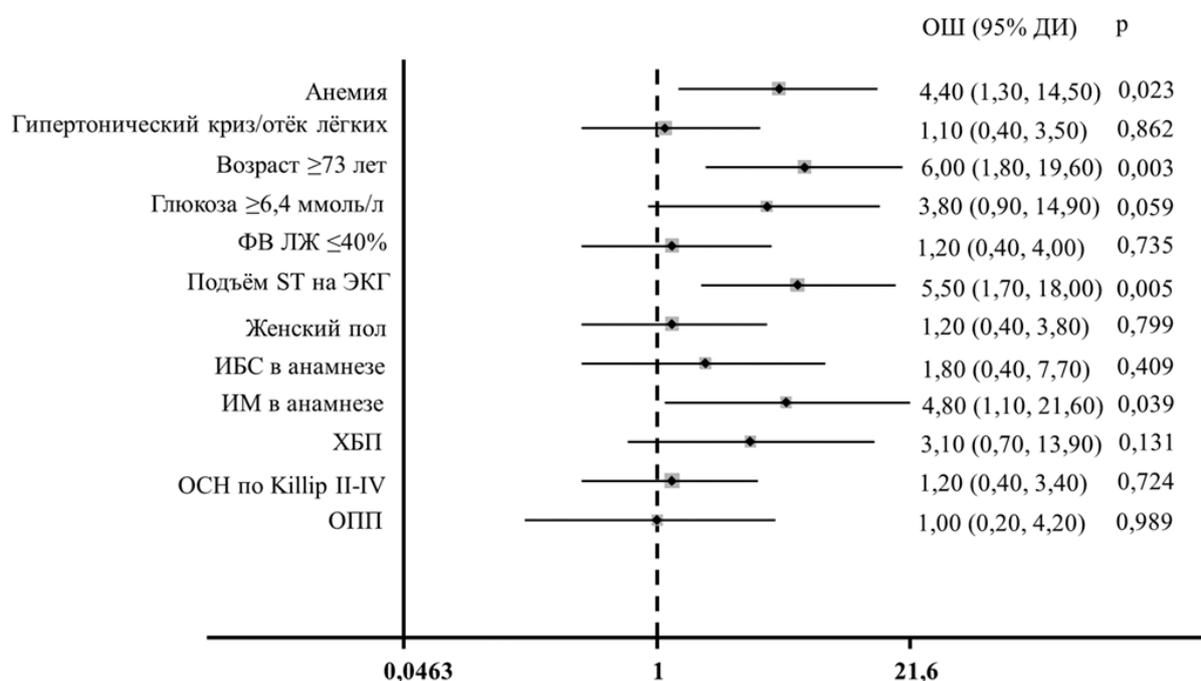


Рисунок 5 – Предикторы общей смертности при ИМ2Т с триггерами

Значение шкалы GRACE, индекса коморбидности Charlson в прогнозировании внутрибольничной смертности и неблагоприятных исходов в позднем постинфарктном периоде у пациентов с разными фенотипами ИМ

Подтверждена прогностическая роль шкалы GRACE в отношении внутрибольничной смертности для всех пациентов (AUC с 0,865 до 0,996, все $p < 0,001$). Значимых различий AUC при сравнении группы с ИМ1Т без триггеров с другими группами не было выявлено. Относительно долгосрочной смертности, шкала GRACE показала скромную предсказательную способность у ИМ2Т с триггерами (AUC 0,748, 95% ДИ 0,652–0,843, $p < 0,0001$, чувствительность 74,3%, специфичность 70,5%, пороговое значение >139 баллов). По сравнению с ИМ1Т без триггеров выявлены достоверные различия по показателю AUC для ИМ2Т с триггерами ($p=0,013$) и ИМ без атеротромбоза и триггеров ($p=0,016$) (Рисунок 6).

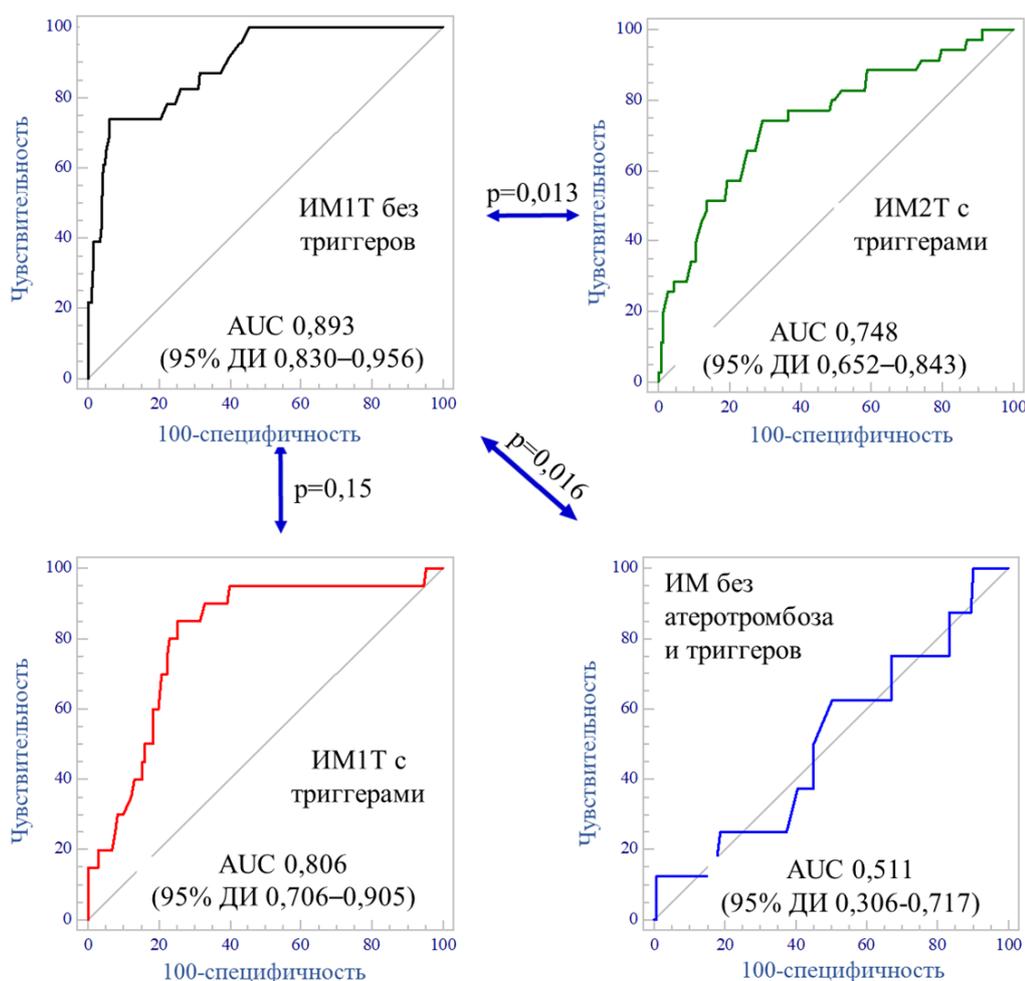


Рисунок 6 – Сравнение ROC-кривых: шкала GRACE – общая смертность при разных фенотипах ИМ

Подтверждена прогностическая роль индекса Charlson в отношении внутрибольничной смертности при ИМ без атеротромбоза и триггеров (AUC 0,903, 95% ДИ 0,842–0,946, $p < 0,0001$) и ИМ2Т с триггерами (AUC 0,864, 95% ДИ 0,797–0,931, $p < 0,0001$, чувствительность 100%, специфичность 68,5%, пороговое значение > 5 баллов). Среди пациентов ИМ2Т с триггерами прогностическая способность шкал GRACE, TARRACO, индекса Charlson была сопоставима для всех конечных точек.

Была построена модель для прогнозирования риска 18-месячной смертности при ИМ2Т с триггерами, включающая 4 фактора: уровень гемоглобин при поступлении, подъём ST на ЭКГ, ИМ в анамнезе и индекс Charlson (AUC 0,840, 95% ДИ 0,770–0,911, $p < 0,001$, чувствительность 80%, специфичность 79,9%). Также была построенная прогностическая номограмма для этой модели (Рисунок 7). Разработанная модель превосходила по прогностической способности шкалу GRACE (разница AUC 0,092, 95% ДИ 0,003–0,183, $p = 0,04$), а также шкалу TARRACO и индекс Charson, что представлено на рисунке 8.

Характеристика систолодиастолической функции и деформации левого желудочка, функции правого желудочка у пациентов с различными фенотипами ИМ

У пациентов с ИМ нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ регистрируется у 223 (92,5%) случаев ($n = 241$). ДД ЛЖ обнаружена у 189 (78,4%) пациентов, нарушение систолической дисфункции ПЖ отмечено почти у половины пациентов [111 (46,1%)].

У пациентов с ИМ2Т с триггерами по сравнению с ИМ1Т без триггеров реже отмечалось нарушение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 50\%$) (55,4% против 75,9%, $p = 0,007$). При ИМ2Т с триггерами реже регистрировался первый тип (41,9% против 73,6%, $p < 0,001$) и чаще рестриктивный тип ДД ЛЖ (14,9% против 1,1%, $p = 0,001$). Нарушение систолической дисфункции ПЖ также регистрировалось чаще при ИМ2Т с триггерами (54,2% против 36%, $p = 0,025$).

При многофакторном анализе, предикторами наступления общих неблагоприятных исходов через 1 год при ИМ1Т без триггеров оказались: GLS $\leq 12,8\%$ (ОШ = 6,0, 95% ДИ 1,4–26,0 $p = 0,016$); E/A $\leq 0,8$ (ОШ = 12,3, 95% ДИ 2,3–64,7, $p = 0,003$), TAPSE $\leq 18,5$ мм (ОШ = 7,5, 95% ДИ 1,6–35,5, $p = 0,011$). При ИМ2Т с триггерами, единственным предиктором наступления общих неблагоприятных исходов являлась GLS $\leq 9,6\%$ (ОШ = 14,7, 95% ДИ 3,2–68,3, $p = 0,001$).

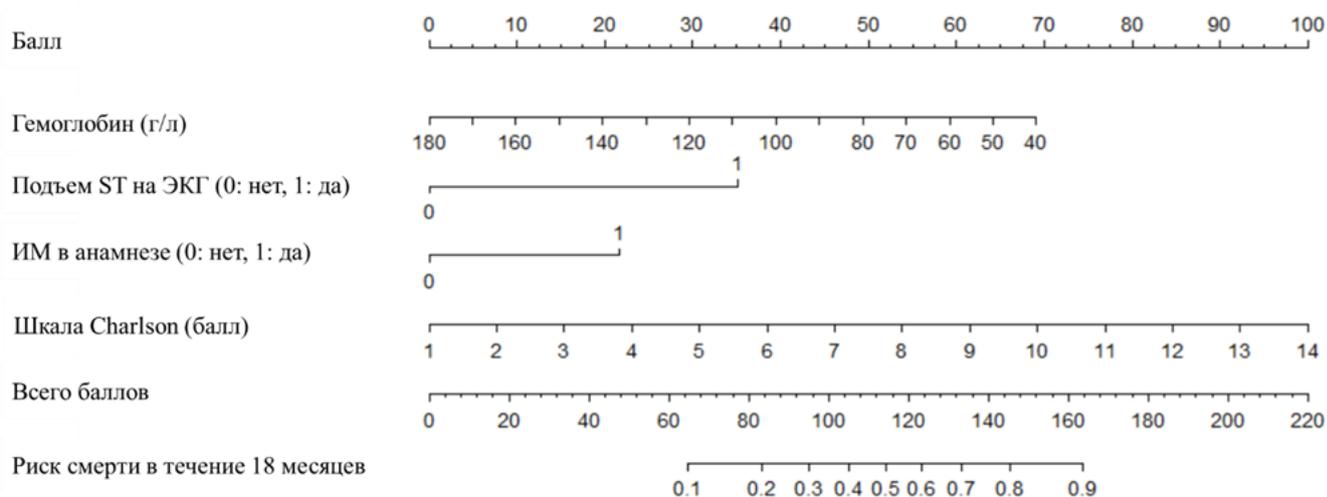


Рисунок 7 – Номограмма для прогнозирования риска 18-месячной смертности при ИМ2Т с триггерами

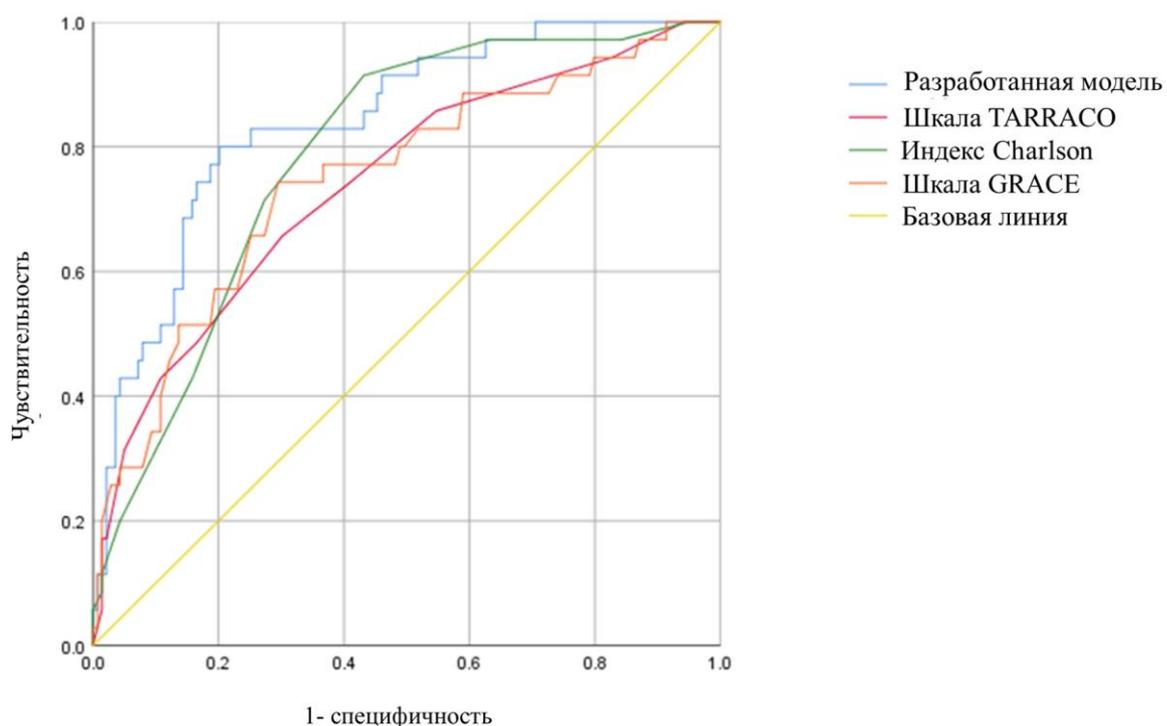


Рисунок 8 – Прогностическое значение шкал TARRACO, GRACE, индекса Charlson и модель 3 в отношении 18-месячной смертности при ИМ2Т с триггерами

ВЫВОДЫ

1. Частоты встречаемости ИМ с атеротромбозом и без составляют 55,6% и 44,4% от общего количества пациентов с данным диагнозом, из них доля ИМ без обструкции коронарных артерий – 10,3%. Установлены ассоциации ИМ без атеротромбоза с более старшим возрастом, женским полом, анемией, отсутствием подъёма сегмента ST на ЭКГ, зон нарушений локальной сократимости при ЭХО-КГ, реже выполняемым ЧКВ, более редким назначением двойной антитромбоцитарной терапии.

2. У пациентов с ИМ наличие триггеров выявлялось в 45,5% случаев. Распространённость триггеров в порядке убывания: гипертонический криз/отёк лёгких (54,6%), тахикардия (29,9%), и анемия (20,4%). На основании сопоставления наличия триггеров и результатов ангиографических показателей выделено 4 фенотипа ИМ: ИМ1Т без триггеров (34,7%), ИМ1Т с триггерами (21,1%), ИМ2Т с триггерами (24,4%) и ИМ без атеротромбоза и триггеров (19,8%).

3. ИМ2Т с триггерами отличается более высокой частотой внутрибольничной (6,9% против 2,4%) и общей смертности (21,1% против 9,3%), госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (23,6% против 15%) и общих неблагоприятных исходов (40,2% против 21,9%) в долгосрочном периоде, по сравнению с ИМ1Т без триггеров. Наличие триггера было ассоциировано как с внутрибольничной (ОШ = 4,5, 95% ДИ 2,0–10,0, $p < 0,001$), так и с общей смертностью (ОШ = 2,4, 95% ДИ 1,5–3,6, $p < 0,001$).

4. Пожилой возраст (ОШ 6,0, 95% ДИ 1,8–19,6, $p = 0,003$), наличие ИМ в анамнезе (ОШ 4,8, 95% ДИ 1,1–21,6, $p = 0,039$), подъём ST на ЭКГ (ОШ 5,5, 95% ДИ 1,7–18,0, $p = 0,005$) и анемия (ОШ 4,4, 95% ДИ 1,3–14,5, $p = 0,023$) являются предикторами смерти от любых причин в долгосрочном периоде после перенесённого ИМ2Т с триггерами. Фактором, независимо ассоциированным с повторной сердечно-сосудистой госпитализацией при ИМ2Т с триггерами является гипертрофия ЛЖ (ОШ 3,7, 95% ДИ 1,0–13,3, $p = 0,048$).

5. Прогностическая значимость шкалы GRACE в отношении внутрибольничной и общей смертности сопоставима для всех групп пациентов с ИМ, за исключением больных с ИМ2Т с триггерами при стратификации риска отдалённых исходов. Прогностическая способность данной шкалы среди пациентов с ИМ2Т с триггерами была сопоставима с индексом коморбидности Charlson и шкалой TARRACO. Разработанная модель имеет высокое прогностическое значение в предсказании наступления долгосрочной

летальности у пациентов с ИМ2Т с триггерами (AUC 0,840, 95% ДИ 0,770–0,911, $p < 0,0001$, чувствительность 80,0%, специфичность 79,9%).

6. Частота встречаемости нарушения глобальной продольной систолической деформации ЛЖ, диастолической функции ЛЖ и систолической функции ПЖ составили 93%, 85,1% и 36% при ИМ1Т без триггеров и 95,9%, 74,3% и 54,2% при ИМ2Т с триггерами, соответственно. У пациентов с ИМ2Т с триггерами достоверно чаще регистрировался рестриктивный тип диастолической дисфункции и нарушение систолической функции ПЖ по сравнению с ИМ1Т без триггеров. Предиктором наступления неблагоприятных исходов при ИМ1Т без триггеров являлся $GLS \leq 12,8\%$ (ОШ = 6,0, 95% ДИ 1,4–26,0, $p = 0,016$); $E/A \leq 0,8$ (ОШ = 12,3, 95% ДИ 2,3–64,7, $p = 0,003$); $TAPSE \leq 18,5$ мм (ОШ = 7,5, 95% ДИ 1,6–35,5, $p = 0,011$). Предиктором наступления неблагоприятных исходов при ИМ2Т с триггерами являлся $GLS \leq 9,6\%$ (ОШ = 14,7, 95% ДИ 3,2–68,3, $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении клинических триггеров развития ИМ, таких как гипертонический криз/отек легких, тахи- и брадиаритмия, анемия и бронхолёгочная инфекция, пациента следует отнести в группу высокого риска неблагоприятных госпитальных и отдалённых клинических исходов, что диктует необходимость их учета при стратификации риска

2. Для определения наличия атеротромбоза и возможных показаний к чрескожному коронарному вмешательству всем пациентам с ИМ (включая ИМ2Т, диагностированный по клиническим признакам) целесообразно выполнение КАГ.

3. Всем пациентам с ИМ2Т с триггерами для стратификации риска внутрибольничной смертности целесообразно использовать шкалу GRACE, которая позволяет предсказывать вероятность наступления данного исхода с высокой чувствительностью и специфичностью. Для стратификации риска долгосрочной смертности у данной группы пациентов в качестве альтернативы можно рассмотреть использование разработанной шкалы, включающей наличие перенесенного ИМ в анамнезе, подъём сегмента ST на ЭКГ, уровень гемоглобина при поступлении и степень коморбидности по индексу Charlson, после ее верификации в последующих исследованиях.

4. Всем пациентам с ИМ1Т без триггеров и ИМ2Т с триггерами необходимо рассмотреть оценку глобальной продольной деформации ЛЖ как предиктора

наступления неблагоприятных исходов (смерть, повторный ИМ, инсульт, повторной сердечно-сосудистой госпитализации) в течение 12 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Хоанг Х.Ч. Клинико-демографические характеристики, распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа / Х. Ч. Хоанг, А. А. Китбальян, П. В. Лазарев, В. В. Майсков, Е. Э. Школьников, И. А. Мерай // Вестник Российского университета дружбы народов – 2018. – Т. 22 – № 2 – С. 148–158.**
- 2. Хоанг Ч.Х. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению / Ч. Х. Хоанг, П. В. Лазарев, В. В. Майсков, И. А. Мерай, Ж. Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2019. – Т. 15 – № 6 – С. 881–891.**
3. Hoang H.T. Predictors of in-hospital and long-term mortality in patients with type 2 myocardial infarction / H. T. Hoang, A. A. Kitbalyan, P. V. Lazarev, V. V. Maiskov, I. A. Merai, Z. D. Kobalava // Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care – 2019. – Т. 8 – № 1_suppl – С. 366.
4. Hoang H.T. Angiographic and clinical collates of type 2 myocardial infarction / H. T. Hoang, A. A. Kitbalyan, P. V. Lazarev, V. V. Maiskov, I. A. Merai, Z. D. Kobalava // Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care – 2019. – Т. 8 – № 1_suppl – С. 365–366.
5. Hoang H.T. Clinical outcomes of type 2 myocardial infarction: predictive ability of GRACE score in mortality risk assessment / H. T. Hoang, A. A. Kitbalyan, P. V. Lazarev, V. V. Maiskov, I. A. Merai, Z. D. Kobalava // Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care – 2019. – Т. 8 – № 1_suppl – С. 190.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

A – максимальная скорость предсердной систолы

AUC – area under curve (площадь под кривой)

E – максимальная скорость потока крови в фазу быстрого наполнения ЛЖ

Elat' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в его латеральной части

GLS – global longitudinal strain

GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events

Me (IQR) – медиана (межквартильный размах)

RV FAC – фракционное изменение площади ПЖ

S' – систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана

TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана

TARRACO – Troponin Assessment for Risk stratification of patients without Acute Coronary athero-thrombosis

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ИМ – инфаркт миокарда

ИМ1Т – инфаркт миокарда первого типа

ИМ2Т – инфаркт миокарда второго типа

КА – коронарная артерия

КАГ – коронарография

ЛЖ – левый желудочек

ОПП – острое почечное повреждение

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Хоанг Хюй Чьонг (Вьетнам)

Клинические и эхокардиографические особенности инфаркта миокарда с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий: характеристика триггеров, оценка прогноза

У 712 проспективно включенных первично госпитализированных пациентов с ИМ на основе ангиографических и клинических триггеров ИМ установлены 4 фенотипа ИМ: ИМ1Т без триггеров (34,7%), ИМ1Т с триггерами (21,1%), ИМ2Т с триггерами (24,4%) и ИМ без атеротромбоза и триггеров (19,8%), которые имели разные кратко- и долгосрочные исходы. Показано, что наличие триггеров является предиктором внутрибольничной и общей смертности при ИМ. Выявлена высокая прогностическая способность шкалы GRACE, индекса коморбидности Charlson в отношении внутрибольничной смертности у пациентов с ИМ2Т с триггерами. Разработанная шкала прогноза 18-месячной смертности у пациентов ИМ2Т с триггерами, включающая ИМ в анамнезе, уровень гемоглобина при поступлении, наличие подъёма сегмента ST на ЭКГ и степень коморбидности по индексу Charlson имела высокую прогностическую способность. Выявлено независимое прогностическое значение эхокардиографических показателей систолодиастолической функции и деформации ЛЖ, а также функции ПЖ в отношении неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев у пациентов с ИМ1Т без триггеров и ИМ2Т с триггерами.

Hoang Huy Truong (Vietnam)

Clinical and echocardiographic features of myocardial infarction with different levels of atherosclerotic lesions of coronary arteries: characteristics of triggers, assessment of prognosis

The current prospective observational study included 712 patients primarily hospitalized with myocardial infarction (MI). Based on angiographic and clinical triggers of MI, four MI phenotypes were established: type 1 MI without triggers (34.7%), type 1 MI with triggers (21.1%), type 2 MI with triggers (24.4%) and MI without atherothrombosis and triggers (19.8%), that had different short- and long-term outcomes. The presence of triggers was predictor of in-hospital and long-term mortalities in patients with MI. The high predictive ability of the GRACE scale and the Charlson comorbidity index in relation to in-hospital mortality in patients with type 2 MI with triggers was revealed. The developed scale predicting 18-month death among patients type 2 MI with triggers, including a history of MI, hemoglobin level at admission, presence of ST segment elevation on ECG and grade of Charlson comorbidity index had a high predictive ability. We demonstrated the presence of independent prognostic value of echocardiographic parameters of systolic and diastolic left ventricular function and right ventricular function in relation to major adverse cardiovascular events during 12 months after discharge in patients with type 1 MI without triggers and type 2 MI with triggers.