

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1723>

# ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко, Т.Т. Геворкян

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК 616.127-005.4:616.12-009.72:616.132.2-089

**Ключевые слова:** *нестабильная стенокардия, стентирование коронарных артерий, магнитно-резонансная томография, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, отек миокарда.*

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко, Т.Т. Геворкян. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, т. 6, № 2, с. 1723–1729.

**Цель.** Изучить частоту и выявить предикторы ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий.

**Материал и методы.** За период 2016–2022 гг в исследование включен 61 пациент с нестабильной стенокардией и выполненным стентированием коронарных артерий. Стентирование выполнялось на 3,2±1,4 сутки от поступления в стационар. Среднее количество пораженных коронарных артерий 1,76±0,3 на человека, среднее количество имплантированных стентов 1,9±1,32 на человека. Риск по шкале GRACE на момент стентирования 100,3±8,46 баллов. Всем пациентам выполнялось определение уровня тропонина I, миелопероксидазы, С-реактивного белка; проводилась оценка тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза. Пациентам выполнялась эхокардиография, коронароангиография. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением осуществлялась на 3–5 сутки после эндоваскулярного вмешательства.

**Результаты.** По данным МРТ с гадолинием у 31% пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий регистрировалось ишемически-реперфузионное повреждение миокарда в виде

отека. По данным коронароангиографии нарушения перфузии выявлены у 9,4% пациентов из всей выборки, и 31,5% у пациентов с наличием МРТ картины отека миокарда.

В группе пациентов с реперфузионным повреждением установлено, что ЭКГ-критерии ишемически-реперфузионного повреждения зарегистрированы у 68,4% пациентов, изменения сегмента ST во время суточного мониторирования ЭКГ выявлены у 21% пациентов.

Наличие ангиографических признаков нестабильности атеросклеротической бляшки сопровождалось развитием отека миокарда по данным МРТ ( $\chi^2 = 28,515$ , OR 2,7,  $p = 0,000$ , 95%ДИ 1,724–4,365).

Наличие отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией может являться маркером сохраняющейся постишемической дисфункции миокарда, и связано с процессами патологического ремоделирования миокарда.

**Заключение.** В разработанную модель прогнозирования ишемически-реперфузионного повреждения включены исходный уровень миелопероксидазы и изменения ЭКГ в первые сутки после стентирования. Общая процентная доля правильных предсказаний составила 83,6%.

## MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY STENTING

A. Miadzvedzeva, L. Gelis, T. Rusak, O. Polonetsky, M. Kaliadka, T. Gevorkyan

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Belarus

**Key words:** *unstable angina pectoris, coronary artery stenting, magnetic resonance imaging, ischemia-reperfusion injury of the myocardium, myocardial edema.*

**FOR REFERENCES.** A. Miadzvedzeva, L. Gelis, T. Rusak, O. Polonetsky, M. Kaliadka, T. Gevorkyan. Myocardial ischemia-reperfusion injury in patients with unstable angina and coronary stenting. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1723–1729.

**Objective.** To study frequency and identify predictors of myocardial ischemia-reperfusion injury in patients with unstable angina and stenting of the coronary arteries.

**Materials and Methods.** The study included 61 patients with unstable angina and coronary artery stenting. Stenting was performed 3.2±1.4 days after admission to the hospital. The average number of affected vessels was 1.76±0.3 per person, the average number of implanted stents was 1.9±1.32 per person.

The risk according to the GRACE scale at the time of stenting was 100.3±8.46 points. All patients were assessed for troponin I, myeloperoxidase, and C-reactive protein levels; platelet, plasma and vascular hemostasis were evaluated. Patients also underwent echocardiography and coronary angiography.

**Results.** According to MRI with gadolinium, in 31% of patients with unstable angina after coronary artery stenting, ischemia-reperfusion injury of the myocardium in the form

of edema was registered. According to coronary angiography, perfusion disorders were detected in 9.4% of all patients, and 31.5% of patients with MRI picture of myocardial edema.

In the group of patients with reperfusion injury, it was found that ECG criteria for ischemia-reperfusion injury were registered in 68.4% of patients, ST-segment changes during 24-hour ECG monitoring were revealed in 21% of patients.

The presence of angiographic signs of atherosclerotic plaque instability was accompanied by the development of myocardial edema according to MRI ( $\chi^2 = 28.515$ , RR 2.7,  $p = 0.000$ , 95% CI 1.724–4.365).

The presence of myocardial edema after coronary artery stenting in patients with unstable angina may be a marker of persistent postischemic myocardial dysfunction and is associated with pathological myocardial remodeling processes.

**Conclusion.** The developed model for predicting ischemia-reperfusion injury included the baseline level of myeloperoxidase and ECG changes on the first day after stenting. The overall percentage of correct predictions was 83.6%.

## Введение

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), что связано с широким применением чрескожных коронарных вмешательств с имплантацией стента, оптимизацией временных интервалов для выполнения данной процедуры при ОКС с подъемом ST, что позволило снизить госпитальную летальность у данной категории пациентов. Увеличение частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) влечет за собой необходимость решения проблем, связанных с развитием ишемически-реперфузионного повреждения. В настоящее время ряд научных коллективов в Российской Федерации и в Республике Беларусь занимаются данной проблемой у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST. Между тем, согласно статистическим данным 2021 г., удельный вес пациентов с нестабильной стенокардией в Республике Беларусь составляет 41,4% (или 9091 пациент). Доля реваскуляризации в данной группе пациентов составляет 8,1% в Республике Беларусь, достигая в Минске 27,4% [1]. Для пациентов с нестабильной стенокардией, особенно для лиц очень высокого и высокого риска, и выполненной ЧКВ по неотложным показаниям, проблема развития и своевременного выявления ишемически-реперфузионного повреждения миокарда также является актуальной. Большинство научных работ, посвященных проблеме реперфузионных осложнений основано на ангиографических критериях диагностики данного состояния. Внедрение в клиническую практику метода МРТ диагностики позволяет с большей точностью определить частоту развития данного феномена, что подтверждается рядом работ, где частота развития ишемически-реперфузионного синдрома для пациентов с инфарктом миокарда составляет 50–60%, при этом по данным ангиографии частота данного синдрома не превышает 30% [2, 3]. Учитывая значительно разнящиеся статистические данные по частоте развития и степени тяжести реперфузионного синдрома, становится необходимой разработка единых подходов к диагностике и прогнозированию данного осложнения.

**Цель исследования:** изучить частоту и выявить предикторы ишемически-репер-

фузионного повреждения миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий.

## Материал и методы

За период 2016–2022 гг. в исследование включен 61 пациент с нестабильной стенокардией и выполненным стентированием коронарных артерий. Средний возраст пациентов составил  $57,2 \pm 8,4$  лет, мужчин – 48 человек (78,7%). Артериальная гипертензия зарегистрирована у 49 (80%) пациентов, сахарный диабет у 13 (21,3%) человек, хроническая болезнь почек у 7 (11,5%) лиц.

Критерии включения в исследование: впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия, длительностью не более 4 недель от начала обострения.

Критерии исключения: инфаркт миокарда в анамнезе, постинфарктная стенокардия, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, гемодинамически нестабильные пациенты (требующие установки внутриаортальной баллонной контрпульсации), пациенты с клаустрофобией, с МРТ-несовместимыми имплантированными устройствами (кардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор, ресинхронизирующее устройство, слуховые аппараты и др.), когнитивными расстройствами.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся сбор анамнестических данных, учет сопутствующих заболеваний. Лабораторные обследования включали: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением биомаркеров: высокочувствительный тропонин I (hs-TnI), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), миелопероксидаза (МПО), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP); выполнение теста генерации тромбина, агрегатограммы. При госпитализации в стационар выполнялась запись электрокардиограммы в 12 отведениях, коронароангиография с оценкой шкалы TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) для оценки коронарного кровотока, шкалы MBG (Myocardial Blush Grade) – для оценки перфузии миокарда, и SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) для оценки тяжести поражения коронарного русла.

Клинико-инструментальные исследования (трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ) выполнялись при госпитализации пациента, через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением осуществлялась на 3–5 сутки после эндоваскулярного вмешательства на высокопольном магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera с индукцией магнитного поля 1,5 Т, снабженном системой синхронизации сканирования с ЭКГ. Для визуализации и измерения зоны отека использовали T2-взвешенную последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани (TIRM). Зону отека визуально оценивали как участок повышенной интенсивности миокарда более чем в 2 раза, превышающий интенсивность неповрежденных участков миокарда.

Стентирование выполнялось на 3,2±1,4 сутки от поступления в стационар. Среднее кол-во пораженных коронарных артерий 1,76±0,3 на человека, среднее количество имплантированных стентов 1,9±1,32 на человека, средняя длина стентированного участка 42,12±25,6 мм. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX 19,2±5,9 баллов. Риск по шкале GRACE на момент стентирования 100,3±8,46 баллов. Использовались стенты с лекарственным покрытием.

Статистический анализ. При описании исходных характеристик групп вычисляли средние значения, стандартное отклонение или медиану, частоту встречаемости для дискретных переменных. При сравнении переменных использовали t-тест и  $\chi^2$ , соответственно. Для определения независимых предикторов ишемически-реперфузионного повреждения миокарда использовался ROC-анализ, дисперсионный анализ ANOVA, логистический регрессионный анализ. Рассчитывалось отношение рисков по таблицам сопряженности. Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistica 26.

**Результаты:** В зависимости от наличия МРТ признаков ишемически-реперфузионного повреждения пациенты были разделены на 2 группы: Г1 – без признаков повреждения миокарда и Г2 – с МРТ признаками повреждения миокарда (отек миокарда). Формирование отека миокарда зарегистрировано у 19 (31%) пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от развития ишемически-реперфузионного повреждения миокарда представлена в таблице 1.

Отек миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий представлен в виде участка с повышенной интенсивностью МР-сигнала в последовательности T2ВИ (рис. 1), на отсроченных постконтрастных сериях некроз миокарда не выявлен (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, не связано с развитием отека миокарда после стентирования коронарных артерий по результатам МРТ. Отек миокарда достоверно реже встречался у пациентов с предшествующим анамнезом по ишемической болезни сердца ( $p = 0,004$ ), что может

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от развития ишемически-реперфузионного повреждения

Показатель	Группа пациентов		p
	реперфузионного повреждения нет (группа 1)	реперфузионное повреждение есть (группа 2)	
Количество пациентов, n (%)	42 (69%)	19 (31%)	–
Средний возраст, лет (M±SD)	56,4±9,3	58,6±8,3	0,87
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	28,7±6,2	29,6±4,7	0,91
Курение, n (%)	16 (38%)	6 (31,6%)	0,328
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (83,3%)	14 (73,7%)	0,838
Сахарный диабет, n (%)	8 (19%)	5 (26,3%)	0,450
Хроническая болезнь почек, n (%)	4 (9,5%)	3 (15,7%)	0,348
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	26 (62%)	9 (47,4%)	0,202
Анамнез по ИБС, n (%)	20 (47,6%)	4 (21%)	0,004
Риск по шкале GRACE, баллы	92,8±5,38	107,2±3,6	0,033
Среднее кол-во пораженных КА	1,72±0,25	1,8±0,17	0,769
SYNTAX score, баллы	17,8±5,2	20,3±6,9	0,052
Среднее кол-во стентов	1,89±0,35	1,92±0,19	0,750
Прием более года иАПФ, или сартанов, статинов, n (%)	15 (83,3%)	23 (53,5%)	0,018

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, НС – нестабильная стенокардия, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КА – коронарные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, SYNTAX Score – анатомическая шкала оценки риска (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery).

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients depending on the development of ischemia-reperfusion injury

Indicator	Patient group		p
	Patient group with no reperfusion injury (Group 1)	Patient group with reperfusion injury (Group 2)	
Number of patients, n (%)	42 (69%)	19 (31%)	–
Average age (M±SD)	56.4±9.3	58.6±8.3	0.87
BMI, kg/m <sup>2</sup> (M±SD)	28.7±6.2	29.6±4.7	0.91
Smoking, n (%)	16 (38%)	6 (31.6%)	0.328
Arterial hypertension, n (%)	35 (83.3%)	14 (73.7%)	0.838
Diabetes mellitus, n (%)	8 (19%)	5 (26.3%)	0.450
Chronic Kidney Disease, n (%)	4 (9.5%)	3 (15.7%)	0.348
Coronary heart disease heredity, n (%)	26 (62%)	9 (47.4%)	0.202
History of coronary artery disease, n (%)	20 (47.6%)	4 (21%)	0.004
GRACE score	92.8±5.38	107.2±3.6	0.033
Mean number of affected coronary arteries	1.72±0.25	1.8±0.17	0.769
SYNTAX score	17.8±5.2	20.3±6.9	0.052
Mean number of stents	1.89±0.35	1.92±0.19	0.750
Taking more than a year of ACE inhibitors, or sartans, statins, n (%)	15 (83.3%)	23 (53.5%)	0.018

Note: BMI, body mass index; UA, unstable angina; ACE, angiotensin-converting enzyme; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; SYNTAX Score, anatomical risk assessment scale (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery).

Рисунок 1. МРТ миокарда пациента с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий (отек миокарда верхушечной передне-перегородочной области левого желудочка, стрелки)

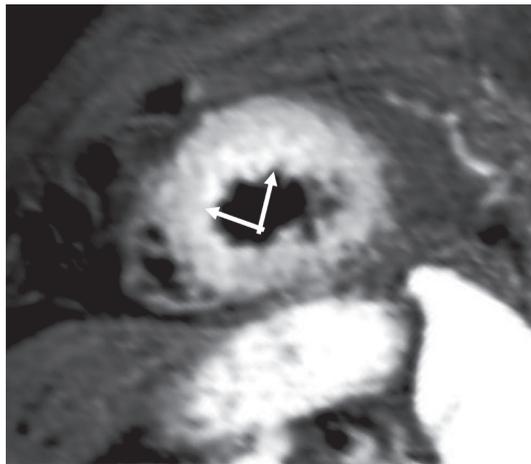


Figure 1. MRI of the myocardium of a patient with unstable angina and stenting of the coronary arteries (myocardial edema of the apical anterior-septal region of the left ventricle, arrow)

быть обусловлено феноменом прекондиционирования, или метаболической адаптации сердечной мышцы к прерывистым эпизодам ишемии [2]. Установлено, что пациенты, принимающие более года до эпизода нестабильной стенокардии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны по поводу артериальной гипертензии, статины по причине дислипидемии достоверно реже имели признаки отека миокарда по дан-

Рисунок 2. МРТ миокарда пациента с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий (отсутствие некроза миокарда в сегментах с отеком)

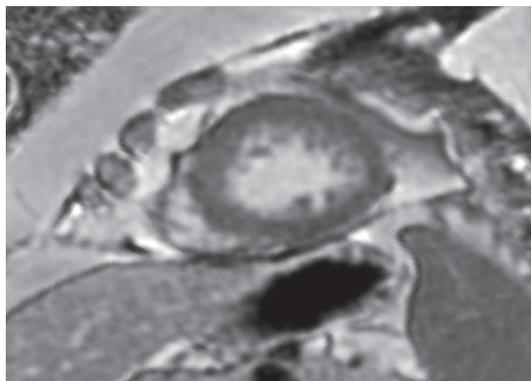


Figure 2. MRI of the myocardium of a patient with unstable angina and stenting of the coronary arteries (no myocardial necrosis in segments with edema)

Рисунок 3. ROC-анализ взаимосвязи развития отека миокарда с ангиографическими признаками нестабильности атеросклеротической бляшки

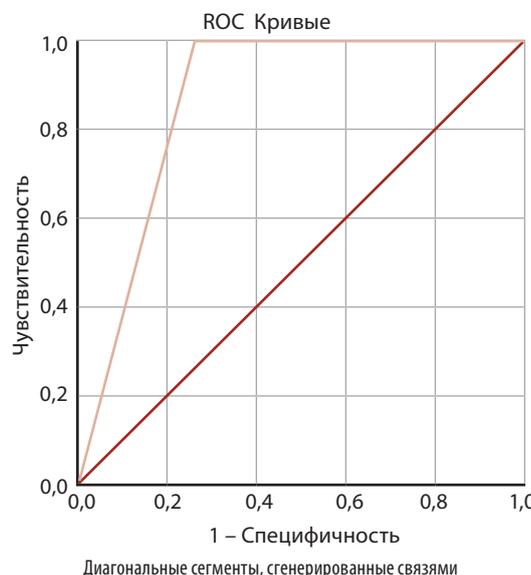


Figure 3. ROC analysis of the relationship between the development of myocardial edema and angiographic signs of atherosclerotic plaque instability

ным МРТ, в сравнении с пациентами, которые не имели указаний в анамнезе на прием указанных лекарственных средств ( $p = 0,018$ ). Развитие отека миокарда также достоверно чаще ( $p = 0,033$ ) зарегистрировано у пациентов с высоким риском по шкале GRACE.

Анализ ангиографических характеристик также не выявил зависимости развития отека миокарда от количества пораженных коронарных артерий, количества стентов, длины стентированного участка и степени поражения коронарного русла по шкале SYNTAX score. Однако выявлена взаимосвязь развития отека миокарда с ангиографическими признаками нестабильности атеросклеротической бляшки с признаками тромбообразования, которые были выявлены у 12 пациентов из Г2 (63,2%) (рисунок 3).

Область под кривой (AUC) составила 0,869,  $p = 0,000$ , 95% ДИ 0,781-0,957. Наличие ангиографических признаков нестабильности атеросклеротической бляшки с пристеночным тромбозом сопровождалось развитием отека миокарда по данным МРТ ( $\chi^2 = 28,515$ , ОР 2,7,  $p = 0,000$ , 95%ДИ 1,724-4,365). Данный феномен может быть связан с разрушением пристеночного тромба во время баллонной дилатации и/или стентирования с формированием микроэмболов, которые могут окклюзировать дистальное русло [3, 4]. По данным коронароангиографии, после стентирования коронарных артерий нарушения коронарного кровотока по шкале TIMI не были выявлены, нарушения перфузии MBG 2 зарегистрированы у 6 пациентов (9,8% от общего количества, и 31,5% у пациентов Г2- из группы с развитием отека по данным МРТ).

При анализе клинических исходов на госпитальном этапе наблюдения выявлено, что короткие пароксизмы желудочковой тахикардии во время процедуры стентирования коронарных артерий зарегистрированы у 5 пациентов из 19 (26,3%) с развитием ишемически-реперфузионного повреждения (Г2), и достоверных отличий от пациентов без реперфузионного повреждения выявлено не было (критерий  $\chi^2 = 3,57$ ,  $p > 0,05$ ).

При анализе данных ЭКГ установлено, что пациенты с развитием ишемически-реперфузионного повреждения характеризовались изменениями з.Т в грудных отведениях в виде формирования «отрицательного» з.Т или «сглаженного» з.Т в первые сутки после стентирования. Изменения ЭКГ зарегистрированы у 13 пациентов (68,4%) из Г2. Продолжительность данных изменений у 12 (63,2%) пациентов составила 1 месяц, и у 7 (36,8%) пациентов ЭКГ осталась неизменной на протяжении года наблюдения.

По данным суточного мониторинга ЭКГ помимо нарушений ритма и проводимости оценивалось наличие изменений сегмента ST и инверсия з.Т. Выявлено, что у пациентов с наличием реперфузионного

повреждения миокарда у 4 пациентов (21%) Г2 отмечалось наличие безболевого ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST более 1 мм и/или инверсии з.Т, общей продолжительностью  $14,8 \pm 10$  мин в дневные часы на фоне физической нагрузки. У пациентов Г1 (без отека миокарда) ишемических изменений при суточном мониторингировании ЭКГ выявлено не было ( $\chi^2 = 4,0$ ,  $p = 0,046$ ).

С целью определения предикторов развития ишемически-реперфузионного повреждения миокарда проводился анализ лабораторных и инструментальных данных у пациентов с развитием реперфузионного поражения миокарда (Г2) и без такового (Г1). Установлены достоверные различия между группами по ряду показателей: объем тромбоза (MPV) ( $p = 0,012$ ), по уровню тропонина I ( $p = 0,048$ ), миелопероксидазы ( $p = 0,02$ ), фибриногена ( $p = 0,048$ ). В последующем выполнен однофакторный дисперсионный анализ, и значимые лабораторные предикторы представлены в таблице 2.

Для оценки возможного использования полученных лабораторных и инструментальных данных для прогнозирования реперфузионного повреждения миокарда проведен ROC-анализ. Данные представлены в таблице 3.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между развитием отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией и исходными биомаркерами нестабильности атеросклеротической бляшки (миелопероксидазой  $AUC = 0,816$ ,  $p = 0,000$ , тропонина I  $AUC = 0,682$ ,  $p = 0,023$ ), степенью активации биомаркеров плазменного гемостаза (эндогенный потенциал тромбина  $AUC = 0,695$ ,  $p = 0,015$ ), а также с изменениями ЭКГ в первые сутки после стентирования ( $AUC = 0,731$ ,  $p = 0,004$ ). В разработанную модель прогнозирования развития отека миокарда включены исходный уровень миелопероксидазы и изменения ЭКГ. Общая процентная доля правильных предсказаний составила 83,6% (таблица 4).

В дальнейшем проводился анализ взаимосвязи между МРТ картиной и результатами эхокардиографии с оценкой зон нарушения локальной сократимости миокарда. В группе пациентов с наличием отека миокарда (по данным МРТ) установлено, что количество сегментов с отеком составило от 2 до 7 сегментов, причем в большинстве случаев отек миокарда по данным МРТ (у 10 из 19 пациентов) не сопровождался изменениями эхокардиографических данных (отсутствием зон гипокинеза), но из них у 7 пациентов наблюдалась инверсия з.Т в отведениях, характерных для ревазуляризованного сосуда. Большинство ЭКГ изменений сохранялось не менее 10 дней, и не сопровождалось дальнейшей полной нормализацией ЭКГ. Таким образом, отсутствие нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ по дан-

ным трансторакальной эхокардиографии не всегда указывает на отсутствие отека миокарда, выявленное с помощью МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

По данным ЭхоКГ между группами пациентов с наличием и без реперфузионных нарушений по основным показателям не выявлено достоверных различий на госпитальном этапе (таблица 5).

При анализе эхокардиографических показателей в динамике выявлено, что в группе с развитием реперфузионного повреждения отмечалось увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического индекса, индекса массы миокарда левого желудочка к 6 месяцу наблюдения, в то время как в группе пациентов без реперфузионного повреждения наблюдалось уменьшение указанных

Таблица 2. Данные дисперсионного анализа ANOVA

Показатель	Среднее	Средний квадрат	F	Значимость
Фибриноген, г/л	Между групп	4,165	6,891	0,011
	Внутри групп	0,604		
Миелопероксидаза, пмоль/л	Между групп	138067,537	17,180	0,000
	Внутри групп	8036,325		
Тропонин I, нг/мл	Между групп	2,161	6,714	0,012
	Внутри групп	0,322		
Эндогенный потенциал тромбина, нМ×мин	Между групп	603579,549	5,564	0,022
	Внутри групп	108477,292		

Table 2. ANOVA data

Indicator	Mean	Medium square	F	p
Fibrinogen, g/l	Between groups	4.165	6.891	0.011
	Within groups	0.604		
Myeloperoxidase, pmol/l	Between groups	138067.537	17.180	0.000
	Within groups	8036.325		
Troponin I, pg/ml	Between groups	2.161	6.714	0.012
	Within groups	0.322		
Endogenous thrombin potential, nM×min	Between groups	603579.549	5.564	0.022
	Within groups	108477.292		

Таблица 3. Значения площади под кривыми (AUC) по прогнозу развития отека миокарда

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Достоверность	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Миелопероксидаза	0,814	0,055	0,000	0,706	0,921
Тропонин I	0,682	0,076	0,023	0,534	0,830
Эндогенный потенциал тромбина	0,695	0,076	0,015	0,546	0,845
Фибриноген	0,674	0,075	0,031	0,527	0,820
ЭКГ изменения	0,731	0,068	0,004	0,598	0,864

Table 3. Values of the area under the curves (AUC) according to the prediction of the development of myocardial edema

Validation result variables	Area	Standard error	p	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Myeloperoxidase	0.814	0.055	0.000	0.706	0.921
Troponin I	0.682	0.076	0.023	0.534	0.830
Endogenous thrombin potential	0.695	0.076	0.015	0.546	0.845
Fibrinogen	0.674	0.075	0.031	0.527	0.820
ECG changes	0.731	0.068	0.004	0.598	0.864

Таблица 4.  
Переменные  
в уравнении

Показатель	B	Сред.кв. ошибка	Вальд	знач	Exp (B)	95%ДИ, нижняя	95%ДИ, верхняя
Шаг 2							
Миелопероксидаза	0,016	0,005	8,498	0,004	1,016	1,005	1,027
ЭКГ изменения	2,272	0,923	6,056	0,014	9,701	1,588	59,266
Константа	-7,746	2,334	11,015	0,001	0,000		

Table 4.  
Variables in the equation

Indicator	B	RMSE	Wald	p	Exp (B)	CI 95% lower	CI 95% upper
Step 2							
Myeloperoxidase	0.016	0.005	8.498	0.004	1.016	1.005	1.027
ECG changes	2.272	0.923	6.056	0.014	9.701	1.588	59.266
Constant	-7.746	2.334	11.015	0.001	0.000		

Таблица 5. Эхокардиографические показатели исходно и в динамике  
после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с нестабильной стенокардией

Показатель	исходно	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	G1	80,2±3,8	75,7±3,1*	76,0±2,9*	74,6±2,4*
	G2	78,8±4,1	80,8±4,9	81,6±4,6*	81,4±4,2*
p		н/д	0,048	0,049	0,047
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	G1	47,3±3,1	45,1±2,5*	46,2±2,3	44,0±2,3*
	G2	45,7±3,8	47,5±4,3	48,1±4,0*	50,1±2,2*
p		н/д	н/д	н/д	0,048
ФВ ЛЖ, %	G1	55,5±1,3	55,9±1,4	56,5±1,1	55,2±1,2
	G2	53,0±1,7	52,2±2,1	51,1±3,6	52,1±4,1
p		н/д	0,045	0,049	0,046
ИЛСМ	G1	1,28±0,05	1,29±0,05	1,28±0,04	1,30±0,04
	G2	1,36±0,07	1,38±0,08	1,38±0,03	1,42±0,04*
p		0,03	0,02	0,01	0,01
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	G1	124,3±8,2	128,9±7,3*	128,1±3,5*	130,0±2,6*
	G2	128,3±10,8	130,1±9,8	148,3±4,8*	146,5±8,4*
p		н/д	н/д	0,049	0,05
ИОТ	G1	0,34±0,01	0,34±0,01	0,33±0,01*	0,34±0,01
	G2	0,35±0,02	0,35±0,01	0,36±0,03	0,35±0,02

КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИЛСМ – индекс локальной сократимости миокарда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины стенки.

\* – достоверность различий между рассматриваемым и исходным показателем

\* – достоверность (p < 0,05)

Table 5. Echocardiographic parameters at baseline and over time  
after percutaneous coronary intervention in patients with unstable angina

Indicator	baseline	1 month	6 month	12 month	
EDI, ml/m <sup>2</sup>	G1	80.2±3.8	75.7±3.1*	76.0±2.9*	74.6±2.4*
	G2	78.8±4.1	80.8±4.9	81.6±4.6*	81.4±4.2*
p		NA	0.048	0.049	0.047
ESI, ml/m <sup>2</sup>	G1	47.3±3.1	45.1±2.5*	46.2±2.3	44.0±2.3*
	G2	45.7±3.8	47.5±4.3	48.1±4.0*	50.1±2.2*
p		NA	NA	NA	0.048
LVEF, %	G1	55.5±1.3	55.9±1.4	56.5±1.1	55.2±1.2
	G2	53.0±1.7	52.2±2.1	51.1±3.6	52.1±4.1
p		NA	0.045	0.049	0.046
WMI	G1	1.28±0.05	1.29±0.05	1.28±0.04	1.30±0.04
	G2	1.36±0.07	1.38±0.08	1.38±0.03	1.42±0.04*
p		0.03	0.02	0.01	0.01
LVMI, g/m <sup>2</sup>	G1	124.3±8.2	128.9±7.3*	128.1±3.5*	130.0±2.6*
	G2	128.3±10.8	130.1±9.8	148.3±4.8*	146.5±8.4*
p		NA	NA	0.049	0.05
WTI	G1	0.34±0.01	0.34±0.01	0.33±0.01*	0.34±0.01
	G2	0.35±0.02	0.35±0.01	0.36±0.03	0.35±0.02

EDI, end-diastolic index; ESI, end systolic index; LVEF, left ventricular ejection fraction; WMI, wall motion index; LVMI, left ventricular mass index; WTI, relative wall thickness index.

\* – reliability of differences between the indicator under consideration and the baseline indicator

\* – reliability (p < 0.05)

показателей. Таким образом, наличие отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией может являться маркером сохраняющейся постишемической дисфункции миокарда.

## Обсуждение

Пациенты с нестабильной стенокардией являются довольно разнородной группой пациентов. Бытует ошибочное мнение, что это пациенты с благоприятным прогнозом. Результаты многочисленных регистров доказывают обратное. По данным международного регистра GRACE смертность через 6 месяцев после выписки из стационара для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составляет 4,8%, для пациентов с нестабильной стенокардией – 3,6%, и к 5 годам наблюдения смертность составляет 22% и 19% соответственно [5, 6, 7]. Данные цифры подтверждаются в российском регистре РЕКОРД-3 [8]. Это обусловлено тем, что в основе патогенеза всех форм ОКС лежит окклюзирующий или неокклюзирующий внутрикоронарный тромбоз. Причем для пациентов с нестабильной стенокардией в большей мере характерно развитие эрозии бляшек с медленным пристеночным тромбообразованием, и развитием клинической картины нестабильной стенокардии, несколько «растянутой» во времени. Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией зачастую обусловлено отсутствием своевременной ангиографической диагностики, и как следствие, отсутствием реваскуляризации [5]. Помимо указанных фактов, проблема ишемически-реперфузионного повреждения миокарда также важна для пациентов с нестабильной стенокардией, как и для пациентов с инфарктом миокарда.

Развитие отека миокарда, как проявление ишемически-реперфузионного повреждения, у пациентов с нестабильной стенокардией изучено недостаточно. Для пациентов с любыми формами острого коронарного синдрома характерно повреждение эндотелия, что вызывает активацию тромбоцитов и запуск воспалительной реакции, приводит к отеку эндотелия и блокировке микроциркуляторного русла деформированными мембранами отекшего эндотелия, а также сдавлением извне «отеками» кардиомиоцитами. Таким образом, даже при отсутствии эмболизации микроциркуляторного русла частями разрушенного тромба, при восстановлении коронарного кровотока происходит значительное повреждение эндотелия и миокарда, что приводит к обструкции микроцир-

куляторного русла. Несомненно, что описанные выше механизмы не являются исчерпывающими и составляют лишь часть сложного каскада реакций, включающих в себя дистальную эмболию, ишемическое и следующее за ними реперфузионное повреждение, а также активный иммунный ответ [3].

В результате проведенного анализа в группе пациентов с реперфузионным повреждением установлено, что ЭКГ-критерии ишемически-реперфузионного повреждения зарегистрированы у 68,4% пациентов, изменения сегмента ST во время суточного мониторинга ЭКГ выявлены у 21% пациентов, и ангиографические данные, свидетельствующие о замедлении перфузии зафиксированы у 31,5% пациентов.

Включение в прогностическую модель изменений ЭКГ объяснимо большой частотой встречаемости данных изменений у пациентов с ишемически-реперфузионным повреждением миокарда. Включение уровня миелопероксидазы можно объяснить тем, что МПО является лабораторным маркером нестабильности атеросклеротической бляшки, образуется тканевыми макрофагами и моноцитами, расположенными в субэндотелиальном пространстве. При ОКС повышенная концентрация миелопероксидазы ассоциирована со степенью нестабильности бляшки.

В настоящем исследовании у пациентов с нестабильной стенокардией не зарегистрировано развития синдрома микрососудистой обструкции, что можно объяснить небольшим количеством пациентов с выполнением ЧКВ по экстренным показаниям, а также не включением в исследование пациентов с развитием острой сердечной недостаточности из-за невозможности выполнения МРТ.

Изучение предикторов ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией позволяет разносторонне представить патофизиологические процессы у данной категории

пациентов, и указывает на тот факт, что о пациенты с нестабильной стенокардией характеризуются не только наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях, но и наличием «нестабильной крови», что подтверждается активацией всех звеньев гемостаза, а также «нестабильностью миокарда» в виде развития отека.

## Заключение

По данным МРТ с гадолинием у 31% пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий регистрировались ишемически-реперфузионные повреждения миокарда в виде отека.

По данным коронароангиографии нарушения перфузии выявлены у 9,4% пациентов из всей выборки, и у 31,5% среди пациентов с наличием МРТ картины отека миокарда.

В группе пациентов с реперфузионным повреждением установлено, что ЭКГ-критерии ишемически-реперфузионного повреждения зарегистрированы у 68,4% пациентов, изменения сегмента ST во время суточного мониторинга ЭКГ выявлены у 21% пациентов.

Наличие ангиографических признаков нестабильности атеросклеротической бляшки сопровождалось развитием отека миокарда по данным МРТ ( $\chi^2 = 28,515$ , ОР 2,7,  $p = 0,000$ , 95%ДИ 1,724-4,365).

В разработанную модель прогнозирования реперфузионного повреждения включены исходный уровень миелопероксидазы и изменения ЭКГ в первые сутки после стентирования. Общая процентная доля правильных предсказаний составила 83,6%.

Наличие отека миокарда после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией может являться маркером сохраняющейся постишемической дисфункции миокарда, и связано с процессами патологического ремоделирования миокарда в отдаленном периоде.

## REFERENCES

1. *Otchet o deyatelnosti organizatsii zdravookhraneniya, okazyvayushchikh meditsinskuyu pomoshch v stacionarnykh usloviyakh za 2021 g.* RB. [Report on the activities of health organizations of the system of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, providing medical care in stationary conditions for 2021]. Minsk. Unpublished data/documents. (in Russian).
2. Rusak T.V., Gelis L.G., Medvedeva E.A., Russkikh I.I., Shibeko N.A., Kurganovich S.A., Gevorkyan T.T. Rol biomarkerov povrezhdeniya i vospaleniya miokarda v prognozirovani ishemicheski-reperfuzyonno povrezhdeniya u patsientov s ostrym koronarnym sindromom s podemom segmenta ST pri ehndovaskulyarnoi revaskulyarizatsii [Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2021, vol. 26, no 11, pp. 16–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4572. (in Russian).
3. Gilyarov M.Yu., Ivanov I.I., Konstantinova E.V., Raschetnova N.I., Shostak N.A. Fenomen no-reflow i reperfuzyonnoe povrezhdenie miokarda: mekhanizmy i metody lecheniya [No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment]. *Klinitsist*, 2021, vol. 15, no 1–4, pp. 10–19. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645. (in Russian).
4. Vyshlov E.V., Ryabov V.V. *Koronarnaya reperfuzya pri ostrym infarkte miokarda* [Coronary reperfusion in acute myocardial infarction] [electronic resource]. Tomsk: NII kardiologii, Tomskii NIMTS, 2019: 196 p. Available at: <https://cardio-tomsk.ru/storage/doc/izdaniya/2019-5-%D0%6929%D1%8B%D1%88%D0%6B%D0%BE%D0%82.pdf>. (accessed 10.10.2022). (in Russian).
5. Barbarash O.L., Komarov A.L., Panchenko E.P., Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrogo koronarnogo sindroma bez podema segmenta ST (OKSbpST) [Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)]. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2021, no 4, pp. 8–61. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-4-6-59. (in Russian).
6. Goldberg R.J., Currie K., White K., Brieger D., Steg P.G., Goodman S.G., Dabbous O., Fox K.A., Gore J.M. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*, 2004, vol. 93, no 3, pp. 288–293. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.10.006.
7. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M., Steg P.G., Anderson F.A., GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE. *Heart*, 2010, vol. 96, no 14, pp. 1095–1101. DOI: 10.1136/hrt.2009.190827.
8. Ehrlikh A.D. Shestimesyachnye iskhody u patsientov s ostrym koronarnym sindromom, vlyuchennykh v rossiiskii registr REKORD-3 [Six-month outcomes in acute co-ronary syndrome patients included in the registry REKORD-3]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2017, no 11, pp. 8–14. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-8-14. (in Russian).

Поступила 07.09.2022