

Духин Олег Арменович

**Влияние тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза на состояние
инфаркт-связанной артерии и отдаленное течение заболевания у пациентов с
острым инфарктом миокарда**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Васильева Елена Юрьевна

Официальные оппоненты:

Лебедева Анастасия Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения города Москвы», региональный сосудистый центр, руководитель центра.

Жиров Игорь Витальевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник отдела.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России).

Защита диссертации состоится 19 сентября 2023 в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 111398, г. Москва, ул. Кусковская, д. 1А, стр. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.016.01
доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Несмотря на успехи последних десятилетий в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) традиционно остается одной из главных причин смертности во всем мире (Alabas O., et al., 2020; Timmis A., et al., 2022).

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является критическим проявлением ИБС. Наиболее часто встречаемым вариантом ОИМ является инфаркт миокарда (ИМ) первого типа, в основе которого лежит атеротромбоз (Crea F., et al., 2017). В данном случае происходит разрыв капсулы атеросклеротической бляшки, ведущий к обнажению тромбогенного содержимого ядра и последующему тромбозу коронарной артерии (Virmani R., et al., 2005; Bentzon J., et al., 2014;). В дальнейшем выраженность интракоронарного тромбоза, по всей видимости, зависит от взаимодействия между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами крови. Однако точные механизмы, определяющие состояние инфаркт-связанной артерии (ИСА) у конкретного пациента, остаются неясными.

В 15–25% ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в острой стадии отмечается резолуция сегмента ST на повторной электрокардиограмме (ЭКГ), а при проведении коронарографии (КАГ) регистрируется антеградный кровоток (TIMI 2–3) по ИСА (Fefer P., et al., 2017). Данный феномен ассоциирован с меньшей частотой внутригоспитальных осложнений и более благоприятным прогнозом (Stone G., et al., 2001; Blondheim D., et al., 2018).

В то же время, у 20–30% пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМбпST) регистрируется окклюзия ИСА, что, в свою очередь, ведет к большему количеству осложнений ОИМ, а также к более худшей отдаленной выживаемости данных пациентов (Hwang H., et al., 2018).

Не меньший интерес представляет также функционирование системы гемостаза в отдаленном периоде заболевания. Является ли развитие спонтанной реперфузии (СР) ИСА реакцией острой фазы или же определенные детерминанты,

лежащие в ее формировании, могут сохраняться спустя несколько лет после индексного события?

Таким образом, учитывая множественность факторов, влияющих на состояние ИСА, для полного понимания процессов, лежащих в основе формирования интракоронарного тромба и прогнозирования состояния кровотока в ИСА до проведения КАГ, необходима полная оценка гемостаза, включающая в себя определение реактивности тромбоцитов, активности плазменного гемостаза и эндогенного фибринолиза (ЭФ), а также изучение их взаимосвязи с функцией эндотелия и течением заболевания в остром и отдаленном периоде.

Цель исследования

Прогнозирование состояния кровотока в инфаркт-связанной артерии и отдаленного течения заболевания у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе оценки функционального состояния тромбоцитов, плазменного гемостаза и эндотелия.

Задачи исследования

1. Оценить процессы тромбообразования и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от кровотока в инфаркт-связанной артерии.

2. Оценить функциональное состояние эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от кровотока по инфаркт-связанной артерии.

3. Оценить влияние активации тромбоцитов, тромбообразования и функционального состояния эндотелия на состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии.

4. Оценить процессы тромбообразования и активации тромбоцитов в отдаленном периоде инфаркта миокарда в зависимости от исходного кровотока по инфаркт-связанной артерии.

5. Оценить влияние активации тромбоцитов, тромбообразования и функционального состояния эндотелия на частоту развития внутригоспитальных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда.

6. Оценить влияние активации тромбоцитов, тромбообразования и функционального состояния эндотелия на отдаленное течение заболевания у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Научная новизна

Впервые показано, что пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более интенсивным тромбообразованием (время свертывания крови, секунды 602,0 [431,0; 745,0] vs 728,0 [556,5; 821,5], $p=0,04$; размер тромба на 20 минуте эксперимента, мм 54,0 [51,0; 59,0] vs 51,0 [44,7; 55,0], $p=0,029$; максимальная плотность тромба, мм 58,0 [55,0; 64,0] vs 55,0 [49,7; 58,0], $p=0,034$) по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

Впервые показано, что совместное использование двух прикроватных методик оценки гемостаза (время начала свертывания крови и агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой) позволяет с высокой долей точности (чувствительность 76%, специфичность 71%) оценить состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Впервые продемонстрировано, что более низкая реактивность тромбоцитов и активность плазменного гемостаза у пациентов с кровотоком ТИМІ 2-3 во время индексного события может обуславливать более высокую частоту геморрагических осложнений в отдаленном периоде заболевания (8,5% vs 30,4%, $p=0,045$).

Показано, что более интенсивное тромбообразование среди пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 сохраняется даже спустя несколько лет после индексного события (скорость роста сгустка, мкм/мин 31,6 [29,6; 35,4] vs 29,3 [27,1; 32,6], $p=0,042$).

Теоретическая и практическая значимость

В данной работе показано, что у пациентов с ОИМ и кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА отмечаются более интенсивные процессы свертывания крови, агрегации тромбоцитов, а также меньшая активность ЭФ и функциональная активность

эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3 по ИСА. Вышеуказанные особенности функционирования системы гемостаза, в том числе, обуславливают большую частоту развития внутригоспитальных осложнений ОИМ у данной подгруппы пациентов. Продемонстрировано, что более интенсивное тромбообразование и меньшая функциональная активность эндотелия у пациентов с кровотоком ТІМІ 0-1 по ИСА сохраняются и в отдаленном периоде заболевания.

Использование двух параметров ротационной тромбоэластометрии и импедансной агрегометрии позволяет с высокой долей вероятности неинвазивно оценить состояние кровотока в ИСА, что может влиять на тактику ведения данных пациентов. Полученные данные могут служить основой для проведения дальнейших рандомизированных исследований для выработки оптимальной тактики ведения пациентов с ОИМ в зависимости от коронарного кровотока. Сниженные параметры агрегации тромбоцитов и более высокая частота развития геморрагических осложнений в отдаленный период заболевания у пациентов с сохранным кровотоком по ИСА поднимают вопрос о возможной деэскалации дезагрегантной терапии у данных пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТІМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более интенсивными процессами тромбообразования, агрегации тромбоцитов, подавленным фибринолизом и меньшей функциональной активностью эндотелия, а также более высокой частотой внутригоспитальных осложнений заболевания по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3.

2. Пациенты с инфарктом миокарда и кровотоком ТІМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии во время индексного события в отдаленном периоде заболевания характеризуются более интенсивным тромбообразованием и меньшей функциональной активностью эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3.

3. Совместное использование двух прикроватных методик оценки гемостаза (агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой и время начала свертывания) позволяют с высокой долей вероятности (чувствительность 76%, специфичность 71%) оценить состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии независимо от наличия подъема сегмента ST электрокардиограммы.

4. Несмотря на более благоприятный прогноз, у пациентов с инфарктом миокарда и кровотоком TIMI 2-3 в инфаркт-связанной артерии отмечается более высокая частота развития геморрагических осложнений в отдаленный период по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 0-1 в инфаркт-связанной артерии.

Личный вклад автора

Соискатель лично проводил скрининг и набор всех пациентов, включенных в исследование. Соискателем проводилось клиническое обследование пациентов, анализ ЭКГ, забор крови для экспериментов, тромбодинамика, ротационная тромбоэластометрия, импедансная агрегометрия, тест эндотелий-зависимой вазодилатации, иммуноферментный анализ при участии сотрудников лаборатории атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Проводилась визуальная оценка коронарографии и результатов чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) совместно с рентгенэндоваскулярными специалистами. Соискатель самостоятельно проводил статистическую обработку и анализ полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования внедрены в лечебный процесс блока кардиореанимации ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» а также в учебный процесс на кафедре кардиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр кардиологии, госпитальной терапии №1 лечебного факультета и лаборатории атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол №7 от 27.02.2023).

Материалы диссертации доложены на международных конгрессах Европейского общества кардиологов (ESC 2020, The Digital Experience), Европейского общества по неотложной кардиологии (Acute Cardiovascular Care Congress 2020, 2021), Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society Congress, 2020, 2021), XVI Национальном конгрессе терапевтов (2021). Тезисы докладов были представлены и опубликованы в сборниках тезисов «Atherosclerosis», «European Heart Journal», «European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care», «Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материалов и методов, результатов исследования, обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 185 источников (7 отечественных и 178 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 28 таблицами, 15 рисунками.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1 статья в международном издании, индексируемом в базах данных Scopus и Web of Science. Тезисы докладов были в сборниках тезисов журналов «Atherosclerosis» (2 публикации), «European Heart Journal» (1 публикация), «European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care» (1 публикация), индексируемых в международных изданиях Scopus и Web of Science.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

В данном одноцентровом проспективном открытом исследовании приняли участие 143 пациента. Среди них, в группу пациентов с ОИМ было включено 93 пациента (75 пациентов с ОИМпST, 18 пациентов с ОИМбпST), а также 50 пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда (41 пациент в отдаленном периоде ОИМпST; 9 пациентов в отдаленном периоде ОИМбпST). Включение пациентов проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» в период с сентября 2020 года по май 2022 года. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: ОИМпST и ОИМбпST в первые 24 часа от развития симптомов до проведения КАГ; перенесенный ОИМпST и ОИМбпST в период с 2016 по 2019 год, проведение ЧКВ в ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»; подписанное добровольное информированное согласие об участии в исследовании. **Критерии невключения в исследование:** Возраст старше 90 лет и младше 18 лет; для пациентов с ОИМ: более 24 часов от начала симптомов; проведение тромболитической терапии; признаки кардиогенного шока (стойкая гипотония с САД <90 мм рт ст с признаками гипоперфузии –

акроцианоз, олигурия (диурез $< 0,5$ мл/кг/ч), нарушения сознания, низкое пульсовое давление; невозможность интерпретации и анализа ЭКГ (блокада левой ножки пучка Гиса, ритм электрокардиостимулятора); длительное проведение сердечно-легочной реанимации (более 30 минут); острые инфекционные и воспалительные процессы; анемия тяжелой степени или продолжающееся кровотечение; беременность; онкологический процесс; антикоагулянтная терапия; невозможность определения ИСА. *Критерии исключения из исследования:* несоблюдение протокола исследования.

В соответствии с задачами исследования у пациентов в соответствующих группах анализировались следующие показатели: клинико-anamnestические характеристики; резольюция сегмента ST на ЭКГ (для пациентов с ОИМпST); показатели тромбообразования и ЭФ; данные стандартных лабораторно-инструментальных методов исследования; кровотоков по ИСА; результат теста ЭЗВД плечевой артерии после проведения КАГ; частота встречаемости внутригоспитальных и отдалённых осложнений ОИМ.

Включение в исследование пациентов с ОИМ

Перед проведением КАГ всем пациентам с ОИМ проводился забор крови для проведения анализов и экспериментов. Ротационная тромбоэластометрия, тромбодинамика и импедансная агрегометрия проводились в течение 10 минут после забора крови пациентов. Для разделения пациентов на подгруппы использовалась ангиографическая шкала TIMI Flow Grade. После выполнения КАГ и ЧКВ проводился тест ЭЗВД. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с текущими международными рекомендациями по лечению ОИМпST и ОИМбпST (Ibanez B., et al., 2017; Collet J., et al., 2020).

В ходе пребывания в стационаре у пациентов с ОИМ оценивались следующие клинические события: смерть (в т.ч. клиническая), тромбоз стента, острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), механическая поддержка кровообращения (МПК), искусственная вентиляция легких (ИВЛ), массивный интракоронарный тромбоз, потребовавший инфузии блокаторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов, атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада), временная

электрокардиостимуляция (ВЭКС). Первичная конечная точка включала в себя совокупность этих событий. В отдаленном периоде ОИМ (медиана наблюдения – 7 месяцев) проводилась оценка следующих событий: смерть, сердечно-сосудистая смерть, повторный ОИМ, повторная экстренная реваскуляризация, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Данные события являлись составляющими вторичной конечной точки. Отдельно проводилась оценка крупных (BARC 3-5) и малых (BARC 1-2) кровотечений.

Включение в исследование пациентов в отдаленном периоде ОИМ

В исследование были включены 50 пациентов, перенесших ОИМ в период с 2016 по 2019 года, по поводу чего в ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» им проводилась КАГ с последующим ЧКВ.

При включении в исследование пациентам проводилась консультация кардиолога, ротационная тромбоэластометрия, тромбодинамика, импедансная агрегометрия, тест ЭЗВД, иммуноферментный анализ.

Клинико-anamнестические характеристики подгрупп пациентов

Основные клинико-anamнестические характеристики пациентов с ОИМ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком ТІМІ 0-1 по ИСА N=63	Пациенты с кровотоком ТІМІ 2-3 по ИСА N=30	p
Возраст, года Med [Q1;Q3]	60,5 [53,0; 65,2]	61,0 [51,0; 66,5]	0,7
Мужской пол, n (%)	47 (74,6%)	25 (83,3%)	0,43
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (85,7%)	26 (86,7%)	0,99
Сахарный диабет, n (%)	10 (15,8%)	5 (16,7%)	0,98
Курение, n (%)	24 (38,0%)	12 (40,0%)	0,98
ИМ, n (%)	3 (4,76%)	4 (13,3%)	0,2
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (6,34%)	-	0,3
ОНМК, n (%)	2 (3,2%)	2 (6,6%)	0,59
АСК, n (%)	10 (15,8%)	3 (10,0%)	0,54
Клопидогрель, n (%)	-	1 (3,4%)	-
Тикагрелор, n (%)	1 (1,6%)	-	-
Бета-блокатор, n (%)	12 (19,0%)	4 (13,3%)	0,57

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Статин, n (%)	7 (11,1%)	2 (6,7%)	0,71
Ингибитор АПФ, n (%)	11 (17,4%)	9 (30,0%)	0,19
Блокатор АТ-1 рецепторов, n (%)	9 (14,3%)	4 (13,3%)	0,99
Терапия на догоспитальном этапе			
АСК, n (%)	59 (93,6%)	28 (93,3%)	0,99
Клопидогрель, n (%)	44 (69,8%)	16 (53,3%)	0,16
Тикагрелор, n (%)	2 (3,2%)	3 (10,0%)	0,32
Морфин, n (%)	14 (22,5%)	5 (16,7%)	0,59
Блокатор P2Y12-рецепторов тромбоцитов в стационаре			
Клопидогрель, n (%)	5 (8,5%)	2 (7,7%)	0,99
Тикагрелор, n (%)	47 (79,7%)	23 (88,5%)	0,53
Прасугрель, n (%)	5 (8,47%)	1 (3,84%)	0,86

Таким образом, достоверных различий в клинико-anamнестических характеристиках между подгруппами пациентов с ОИМ обнаружено не было. Основные клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном периоде ОИМ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном периоде ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА в анамнезе N=34	Пациенты с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА в анамнезе N=16	Р
Возраст, года Med [Q1; Q3]	58,0 [52,0; 64,0]	61,0 [58,0; 66,0]	0,32
Мужской пол, n (%)	23 (88,5%)	8 (72,7%)	0,24
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (76,2%)	5 (83,3%)	0,71
Сахарный диабет, n (%)	5 (23,8%)	0 (0%)	0,11
Курение, n (%)	7 (31,8%)	3 (50,0%)	0,41
АСК, n (%)	8 (40,0%)	4 (66,7%)	0,25
Клопидогрель, n (%)	2 (10%)	1 (16,7%)	0,65
Бета-блокатор, n (%)	8 (40%)	3 (50,0%)	0,66
Статин, n (%)	8 (42,1%)	4 (66,7%)	0,29
Ингибитор АПФ, n (%)	6 (30%)	3 (50%)	0,36

Ротационная тромбоэластометрия

Исследование проводилось на приборе ROTEM® (Tem Innovations GmbH, Германия) по стандартной методике (Korpálová V., et al., 2018). Для анализа использовались следующие параметры: время начала свертывания (Clotting time,

СТ), время формирования сгустка (Clot formation time, CFT), время начала лизиса сгустка (Lysis onset time, LOT), максимальная плотность сгустка (Maximum clot firmness, MCF), максимальный лизис сгустка (Maximum Lysis, ML), а также процент оставшегося тромба спустя 30, 45 и 60 минут от начала лизиса (Lysis index, Li 30, 45 и 60).

Импедансная агрегометрия

Исследование проводилось на приборе Multiplate (Roche, Швейцария). Интенсивность агрегации тромбоцитов определялась с помощью измерения площади под кривой (Area under curve, AUC) и выражалась в стандартных единицах агрегации в минуту (AU*мин). Проводилась оценка агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (AUC Asa), АДФ (AUC ADP) и пептидом-6, активирующим рецептор тромбина (AUC TRAP-6).

Тромбодинамика

Исследование проводилось по стандартной методике (Balandina A., et al., 2018). Регистрировались следующие показатели кинетики образования сгустка: задержка роста (Tlag), средняя и начальная скорость роста (Clot growth rate, V; Initial clot growth rate, Vi), размер сгустка спустя 30 минут после начала эксперимента (Clot size, CS), плотность сгустка (Density, D), наличие спонтанного тромбообразования (Spontaneous clot formation time, Tsp), а также лизиса тромба: время начала лизиса (Lysis onset time, LOT), скорость прогрессирования лизиса (Lysis progression, LP, %/мин), время лизиса сгустка (Clot lysis time, CLT).

Тест ЭЗВД

Для оценки эндотелиальной функции всем пациентам проводился тест ЭЗВД плечевой артерии по стандартной методике (Rodriguez-Miguel P., et al., 2018).

Методика проведения КАГ и реваскуляризации ИСА

Исследование проводилось на аппарате Philips Allura FD 20 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды). Оценка кровотока проводилось по шкале TIMI Flow Grade (Appleby M., et al., 2000). После проведения КАГ оператором и лечащим врачом проводилось решение вопроса о выборе метода реваскуляризации ИСА. В

большинстве случаев проводилось ЧКВ со стентированием ИСА, в части случаев (2 пациента) было выполнено экстренное аортокоронарное шунтирование.

Методика проведения иммуноферментного анализа

Исследование выполнялось на планшетном спектрофотометре-флуориметре Infinite M200Pro (Tecan, Австрия). Проводилось измерение концентрации и активности урокиназного активатора плазминогена (УАП) (Technozym u-PA Combi Actibind, Technoclone, Austria), концентрации тромбин-активируемого ингибитора фибриногена (ТАИФ) (RayBio Human Carboxypeptidase B2, RyBiotech, США) и активности тканевого активатора плазминогена (ТАП) (Technozym u-PA Combi Actibind, Technoclone, Austria).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистического пакета программ SPSS 23.0 (IBM, США). Размер выборки исследования позволяет обнаружить различия средней силы ($d=0.5$) при уровне значимости 0.05 и мощности 0.8. Данные проверялись на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка. В случае ненормального распределения данные описывались с помощью использования медианы (Med) и описанием первого и третьего квартиля (Q1; Q3). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Достоверность различий между двумя группами оценивалась при помощи использования U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Статистически достоверными считались различия при значении p-value <0,05. Все переменные, для которых было продемонстрировано наличие статистически достоверной разницы, были включены в многофакторный регрессионный анализ, оценивалось отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ).

Для оценки диагностической эффективности методов проводилась оценка чувствительности и специфичности с помощью ROC-анализа. Для оценки выживаемости и частоты наступления конечных точек проводилось построение кривых выживаемости Каплана-Майера.

Результаты исследования

Характеристика пациентов с ОИМ

Клинические и процедурные характеристики пациентов с ОИМ

Основные характеристики подгрупп пациентов с ОИМ приведены в таблице 3. Пациенты с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА характеризовались меньшей элевацией сегмента ST ЭКГ при ее повторной регистрации на госпитальном этапе.

Таблица 3 – Основные клинические и процедурные характеристики пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА ТИМІ 0-1 N=63	Пациенты с кровотоком по ИСА ТИМІ 2-3 N=30	P
ОИМпСТ, n (%)	52 (82,5%)	24 (77,4%)	0,54
Элевация сегмента ST на ЭКГ на догоспитальном этапе, мм Med [Q1; Q3]	2,0 [1,5; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,1
Элевация сегмента ST на ЭКГ на госпитальном этапе, мм Med [Q1; Q3]	2,5 [1,5; 5,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,01
Ангинозные боли при поступлении, n (%)	49 (83,0%)	18 (58,0%)	0,37
САД, мм рт ст Med [Q1; Q3]	140 [120; 150]	145 [120; 160]	0,41
ДАД, мм рт ст Med [Q1; Q3]	80 [70; 85]	82 [75; 90]	0,22
Время «боль-баллон», мин Med [Q1; Q3]	225,0 [140,0; 430,0]	367,5 [151,2; 518,7]	0,87
Время «дверь-баллон», мин Med [Q1; Q3]	34,0 [30,0; 42,0]	36,0 [33,2; 40,0]	0,99

Оценка параметров тромбообразования и ЭФ у пациентов с ОИМ

В ходе проведения теста ротационной тромбоэластометрии было выявлено, что пациенты с кровотоком по ИСА ТИМІ 0-1 характеризовались более коротким началом времени свертывания крови (СТ, с 602,0 [431,0; 745,0] vs 728,0 [556,5; 821,5], p=0,04) по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА (рисунок 2).

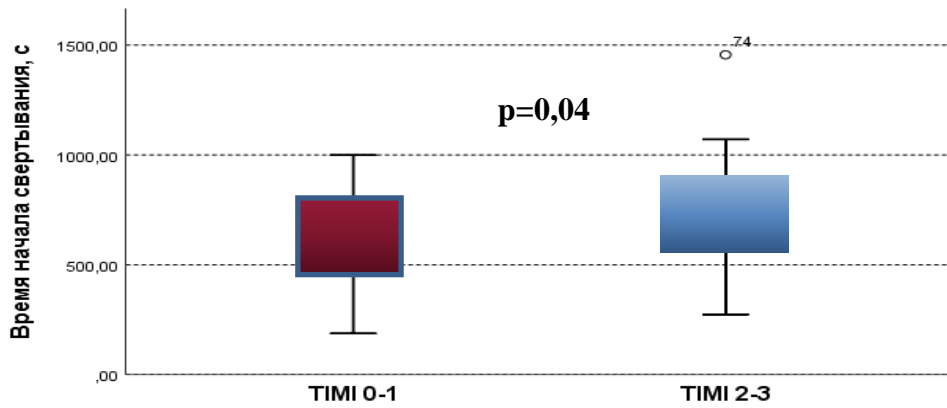


Рисунок 2 – Сравнение времени начала свертывания (СТ) между подгруппами пациентов с ОИМ (тромбоэластометрия)

Среди пациентов с кровотоком TIMI 0-1 регистрировались достоверно большие размеры тромба на различных временных этапах эксперимента (A20, мм 54,0 [51,0; 59,0] vs 51,0 [44,7; 55,0], $p=0,016$; A25, мм 58,0 [53,0; 62,0] vs 54,5 [48,7; 57,2], $p=0,012$) (рисунок 3).

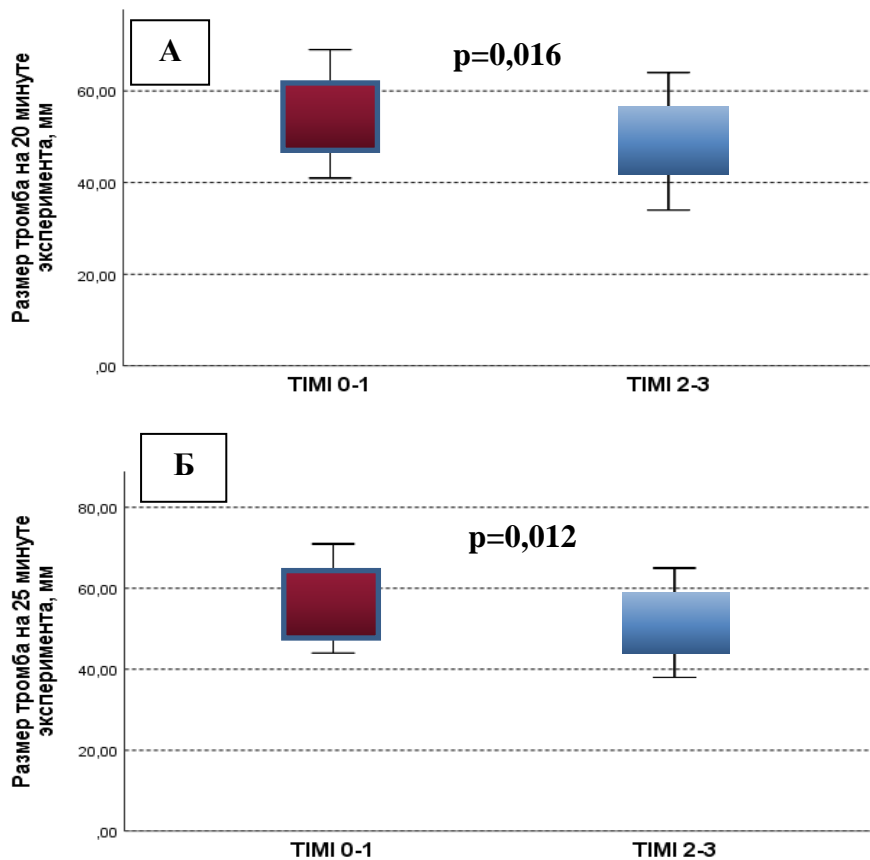


Рисунок 3 – Сравнение размеров тромба на 20 (А) и 25 (Б) минутах эксперимента между подгруппами пациентов с ОИМ (тромбоэластометрия)

Также данные пациенты характеризовались более интенсивной агрегацией тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (AUC Asa 26,0 [15,5; 43,5] vs 16,0 [9,5; 20,5], $p < 0,01$) и АДФ (AUC ADP 43,0 [36,0; 56,0] vs 35,0 [25,7; 42,2], $p < 0,01$) (рисунок 4).

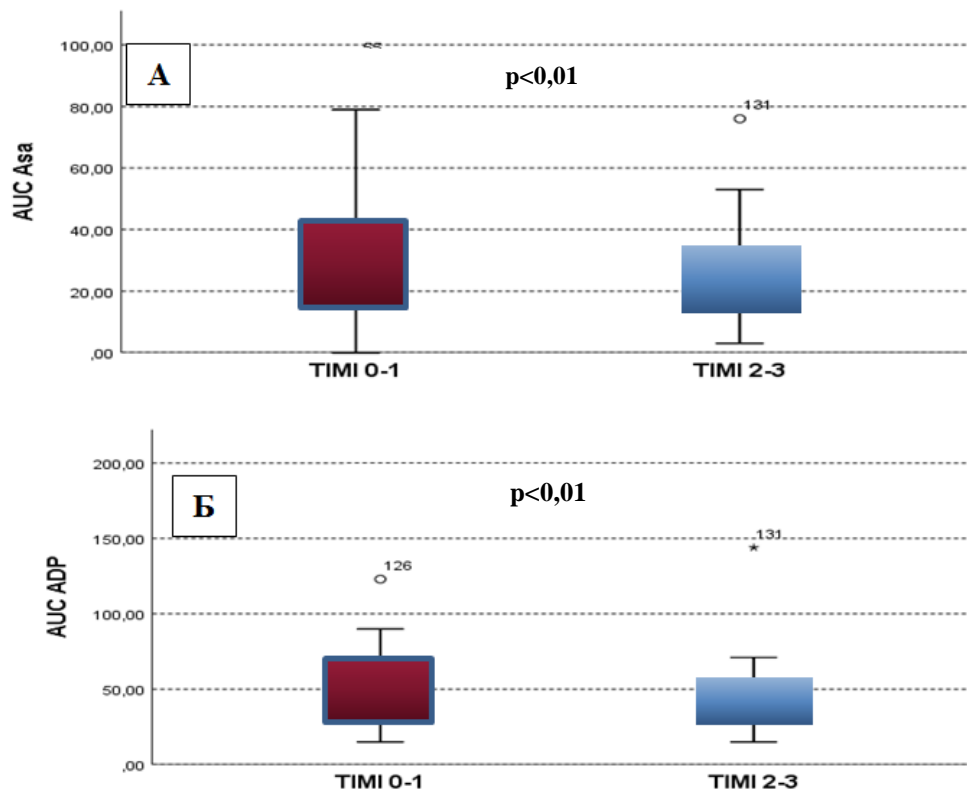


Рисунок 4 – Сравнение результатов агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (А) и АДФ (Б) между подгруппами пациентов с ОИМ (импедансная агрегометрия)

Помимо этого, среди пациентов с кровотоком TIMI 0-1 по ИСА отмечалась достоверно большая плотность тромба (MCF, мм 58,0 [55,0; 64,0] vs 55,0 [49,7; 58,0], $p = 0,034$) (рисунок 5).

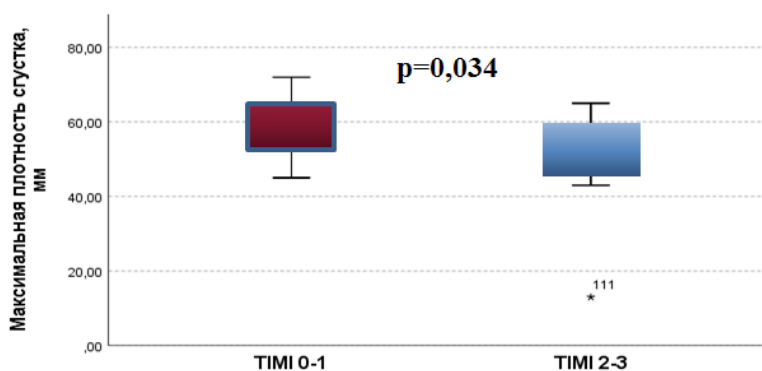


Рисунок 5 – Сравнение максимальной плотности сгустка (MCF) между подгруппами пациентов с ОИМ (тромбоэластометрия)

При анализе процесса фибринолиза было выявлено, что пациенты с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА характеризовались большими значениями максимального лизиса тромба (ML, % 21,0 [18,0; 25,0] vs 24,5 [20,0; 28,0], $p=0,03$) по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА.

Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с ОИМ

Пациенты с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА характеризовались большими значениями теста ЭЗВД (ЭЗВД, % 4,0 [1,35; 5,8] vs 6,0 [4,34; 9,5], $p=0,012$) по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА (рисунок 6).

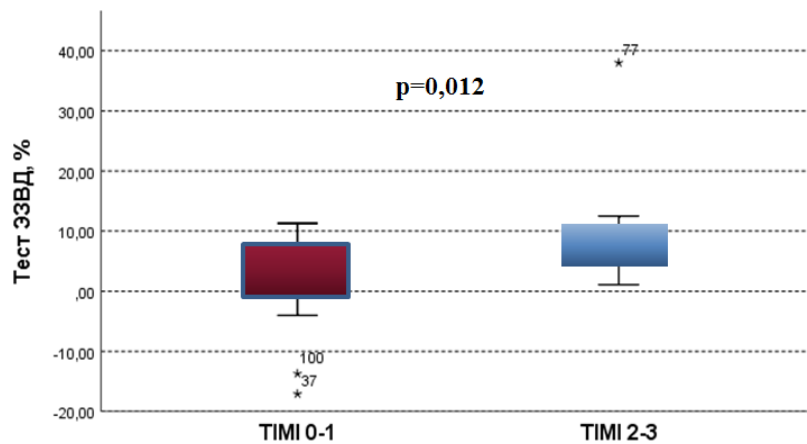


Рисунок 6 – Сравнение результатов теста ЭЗВД между подгруппами пациентов с ОИМ

Иммуноферментный анализ

В ходе эксперимента не было обнаружено статистически достоверных различий в концентрации и активности УАП, концентрации ТАИФ, активности ТАП.

Взаимосвязь отдельных параметров тромбообразования с кровотоком в ИСА

При проведении анализа предикторов нарушенного кровотока (ТИМІ 0-1) по ИСА была выявлена предиктивная способность параметров показателей СТ и

AUC Asa (СТ, с ОШ 1,05 [1,02; 1,1], $p=0,04$; AUC Asa, AU*_{мин} ОШ 0,95 [0,91; 0,98], $p=0,01$).

Было обнаружено, что совместное применение данных параметров позволяет отличить пациентов с кровотоком TIMI 0-1 по ИСА с площадью под ROC-кривой 80%. Рассчитанный моделью порог отсечения вероятности нарушенного кровотока равен 0,63 (чувствительность 76%, специфичность 71%). Модель верно определяет обнаружения кровотока TIMI 0-1 в ИСА у 73% пациентов в исследуемой выборке.

В случае анализа подгруппы пациентов с ОИМпСТ прогностическая точность модели повышается: порог отсечения вероятности обнаружения нарушенного кровотока равен 0,63 (чувствительность 80%, специфичность 79%). Модель верно определяет обнаружение окклюзирующего тромбоза в ИСА у 79% субъектов в исследуемой выборке (рисунок 7). Примечательно, что добавление в данные модели динамики сегмента ST, считающейся маркером восстановления кровотока в ИСА, не улучшало их предсказательной точности.

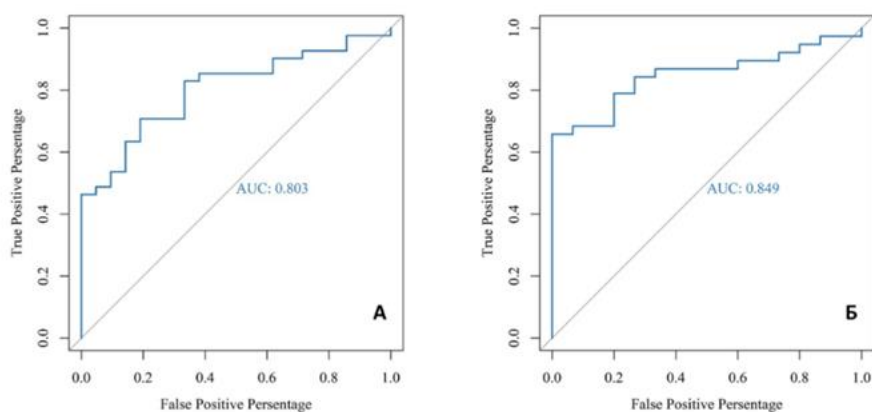


Рисунок 7 – Взаимосвязь параметров СТ и AUC Asa с состоянием кровотока по ИСА у пациентов с ОИМ (А) и подгруппы пациентов с ОИМпСТ (Б)

Внутригоспитальные осложнения ОИМ

Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 характеризовались более частым наступлением первичной конечной точки, являющейся совокупностью внутригоспитальных осложнений ОИМ (26 (41,3%) vs 5 (16,7%), $p=0,015$) (таблица 4).

Таблица 4 – Внутригоспитальные осложнения ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 N=63	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2-3 N=30	p
Смерть, n (%)	-	-	-
Клиническая смерть, n (%)	3 (4,0%)	2 (6,4%)	0,99
ОЛЖН, n (%)	11 (18,3%)	3 (9,7%)	0,2
Инфузия блокаторов Пв/Ша тромбоцитов, n (%)	11 (18,3%)	2 (6,4%)	0,2
ИВЛ, n (%)	3 (5,0%)	-	-
МПК, n (%)	2 (3,3%)	-	-
Острый тромбоз стента, n (%)	2 (3,17%)	1 (3,2%)	0,96
АВ-блокада, n (%)	2 (3,4%)	1 (3,2%)	0,99
Первичная конечная точка, n (%)	26 (41,3%)	5 (16,7%),	0,015

Внегоспитальные осложнения ОИМ

Аналізу течения заболевания в отдаленном периоде было доступно 58 пациентов. Не было обнаружено достоверных различий в частоте наступления вторичной конечной точки среди подгрупп пациентов. Среди доступных анализу пациентов не было зафиксировано ни одного случая большого кровотечения (BARC 3-5). Среди пациентов с кровотоком по ИСА TIMI 2-3 отмечалась достоверно большая частота развития малых кровотечений (BARC 1-3) (8,5% vs 30,4%; $p=0,045$) (рисунок 8).

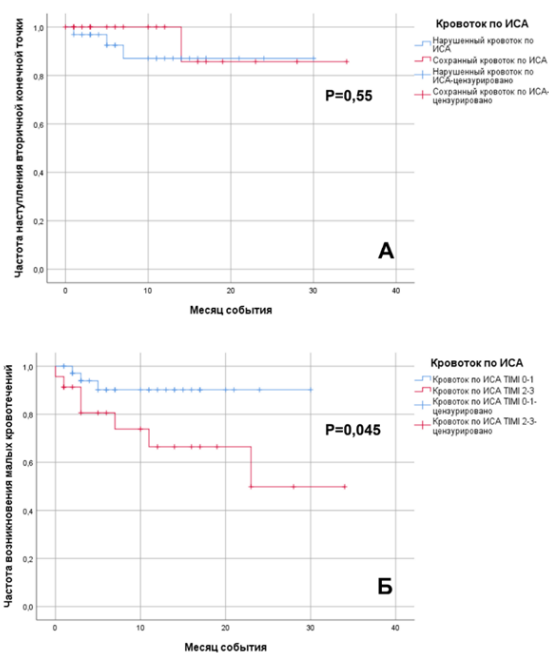


Рисунок 8 – Кривые Каплана-Майера: частота наступления вторичной конечной точки (А) и частоты возникновения малых кровотечений (Б) между подгруппами пациентов

Характеристика пациентов в отдаленном периоде ОИМ

Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в отдаленном периоде ОИМ

По данным тромбодинамики были обнаружены достоверно большие значения средней скорости роста сгустка у пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА в анамнезе (V, мкм/мин 31,6 [29,6; 35,4] vs 29,3 [21,1; 32,6], $p=0,042$) (рисунок 9).

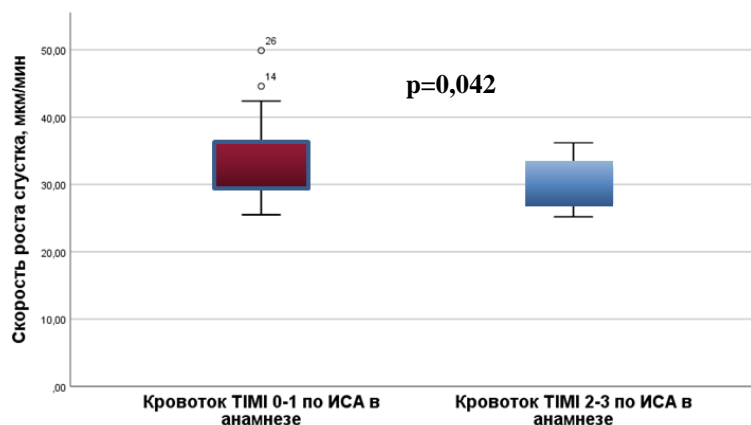


Рисунок 9 – Сравнение скорости роста сгустка между подгруппами пациентов в отдаленном периоде ОИМ (тромбодинамика)

Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Пациенты с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА в анамнезе характеризовались достоверно более низкими значениями теста ЭЗВД (ЭЗВД, % 4,68 [1,35; 7,5] vs 5,17 [2,8; 7,6], $p=0,044$) (рисунок 10).

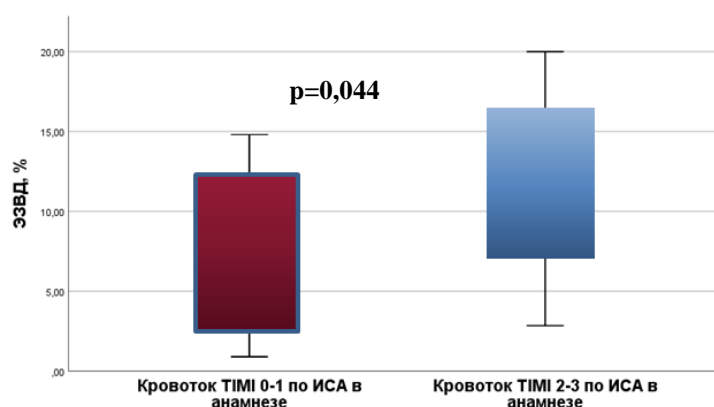


Рисунок 10 – Сравнение значений теста ЭЗВД между подгруппами пациентов в отдаленном периоде ОИМ

Иммуноферментный анализ

В ходе эксперимента не было обнаружено статистически достоверных различий в концентрации и активности УАП, концентрации ТАИФ, активности ТАП.

Выводы

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более интенсивными процессами тромбообразования (более коротким временем начала свертывания крови, большим размером тромба и его плотностью) и агрегации тромбоцитов (индуцированной арахидоновой кислотой и АДФ) по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

2. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются меньшей функциональной активностью эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

3. Совместное использование двух прикроватных методик оценки гемостаза (агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой и время начала свертывания крови) позволяют с высокой долей вероятности (чувствительность 76%, специфичность 71%) оценить состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии независимо от наличия подъема сегмента ST на электрокардиограмме.

4. Пациенты с инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии во время индексного события в отдаленном периоде заболевания характеризуются более интенсивным тромбообразованием (скоростью роста сгустка) и меньшей функциональной активностью эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

5. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более высокой частотой наступления первичной конечной точки, являющейся совокупностью

внутригоспитальных осложнений заболевания, по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 2-3.

6. У пациентов с инфарктом миокарда и кровотоком ТІМІ 2-3 в инфаркт-связанной артерии отмечается более высокая частота развития геморрагических осложнений в отдаленный период по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 0-1 в инфаркт-связанной артерии.

Практические рекомендации

1. Использование комбинации параметров оценки гемостаза (времени начала свертывания крови и агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой) в остром периоде инфаркта миокарда позволяет выделить группу пациентов с окклюзированной инфаркт-связанной артерией, которым целесообразно проведение более быстрой реваскуляризации миокарда.

2. Комплексная оценка параметров гемостаза в остром периоде инфаркта миокарда может использоваться для прогнозирования течения заболевания.

3. Комплексная оценка параметров гемостаза в острый период инфаркта миокарда позволяет выделить группу пациентов, которые могут иметь преимущество от деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии в отдаленном периоде заболевания.

Список сокращений

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

МПК – механическая поддержка кровообращения

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

САД – систолическое артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТАИФ – тромбин-активируемый ингибитор плазминогена

ТАП – тканевой активатор плазминогена

УАП – урокиназный активатор плазминогена

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

A10 – амплитуда (плотность) сгустка через 10 мин от начала

SFT – время формирования сгустка

CLT – время за которое происходит лизис сгустка

CT – время начала свертывания

D – плотность сгустка

Li30, 45, 60 – процент оставшегося тромба спустя 30, 45, 60 минут от

LOT – время начала лизиса сгустка

LOT – время начала фибринолиза

LP – скорость прогрессирования лизиса

MCF – максимальная жесткость сгустка

ML – максимальный лизис сгустка

**Список работ, опубликованных по теме диссертации в журналах,
рекомендованных ВАК:**

1. Dukhin, O. Clot formation and endogenous fibrinolysis in acs patients compared to patients with a history of st elevation myocardial infarction / O. Dukhin,

A. Kalinskaya, H. Uzhakhova, E. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 315. – P. e233.

2. Dukhin, O. Peculiarities of clotting and endogenous fibrinolysis in patients with a history of spontaneous reperfusion of infarct-related artery / O. Dukhin, A. Kalinskaya, H. Uzhakhova, A. Shpektor, H. Vasilieva // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2020. – Vol. 9. – Iss. 2_suppl. – P. 1–196.

3. Dukhin, O. Enhanced plasma coagulation and platelet aggregation in patients with occlusion of infarct-related artery / O. Dukhin, A. Kalinskaya, E. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis*. – 2021. – Vol. 331. – P. e227.

4. Kalinskaya, A. Circulating Cytokines in Myocardial Infarction Are Associated With Coronary Blood Flow / A. Kalinskaya, O. Dukhin, A. Lebedeva, E. Maryukhnich, G. Rusakovich, D. Vorobyeva, A. Shpektor, L. Margolis, E. Vasilieva // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 837642–837642.

5. Kalinskaya, A. Long-term differences in clot formation and endothelial function between STEMI patients with occlusion of infarct-related artery and those with spontaneous reperfusion / A. Kalinskaya, O. Dukhin, K. H. Uzhakhova, A. Shpektor, E. Vasilieva // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – No. Supplement_2.

6. Духин, О. А. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений / О. А. Духин, А. И. Калинская, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62. – № 3. – С. 73–81.

7. Духин, О. А. Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор состояния коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда / О. А. Духин, А. И. Калинская, Г. И. Русакович, А. С. Анисимова, Ю. Э. Нетылько, П. А. Поляков, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62. – № 7. – С. 31–37.

8. Калинская, А. И. Тромбообразование и эндогенный фибринолиз в отдаленном периоде инфаркта миокарда / А. И. Калинская, О. А. Духин, Х. М. Ужахова, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // **Креативная кардиология**. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 24–34.

Подписано в печать: 01.07.2023
Объем: 1,0 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 1547
Отпечатано в типографии «Реглет»
119571, г. Москва, ул. Вернадского, 86А
(495) 973-28-32 www.reglet.ru