

# ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Н.Л. Цапаева<sup>1</sup>, С.Ф. Золотухина<sup>1</sup>, Е.В. Миронова<sup>1</sup>, Н.В. Тарашкевич<sup>1</sup>, Н.И. Егорова<sup>2</sup>

УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь<sup>1</sup>

E-mail: ntsapaeva@yandex.by

УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», г. Минск<sup>2</sup>

УДК 616.132.2-089-06-084

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, неполная реваскуляризация миокарда, биомаркеры кардиоваскулярного риска, микроциркулярная дисфункция, инфракрасная лазеротерапия, ранолазин.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.Л. Цапаева, С.Ф. Золотухина, Е.В. Миронова, Н.В. Тарашкевич, Н.И. Егорова. Профилактика кардиоваскулярных осложнений в отдаленном периоде первичного чрескожного коронарного вмешательства. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 726–732.

**Цель.** Определить клинико-инструментальные и биохимические маркеры оценки риска кардиоваскулярных осложнений в отдаленном периоде острого коронарного синдрома (ОКС) и обосновать методы их профилактики.

**Методы.** Обследовано 128 пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда (нПРЭМ) через 6 месяцев после первичного чрескожного коронарного вмешательства, включающее клинико-инструментальные методы и определение уровня биомаркеров, ассоциирующихся с высоким кардиоваскулярным риском.

**Результаты.** При наличии признаков функциональной неадекватности нПРЭМ на основании изучения клинико-инструментальных и биохимических маркеров определены четыре комплекса критериев оценки риска кардиоваскулярных осложнений в отдаленном периоде ОКС и обоснованы методы их профилактики.

**Заключение.** Разработан алгоритм обследования и обоснованы медикаментозные и немедикаментозные схемы лечения, направленные на предотвращение кардиоваскулярных осложнений. Проведена клиническая апробация и установлена эффективность предложенных профилактических методов лечения.

## PREVENTION OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN THE LONG-TERM PERIOD OF INITIAL PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

N.L. Tsapaeva<sup>1</sup>, S.F. Zolotuhina<sup>1</sup>, E.V. Mironova<sup>1</sup>, N.V. Tarashkevich<sup>1</sup>, N.I. Egorova<sup>2</sup>

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Diseases, Minsk, Belarus<sup>1</sup>

4<sup>th</sup> city clinical hospital, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** percutaneous coronary intervention, incomplete myocardial revascularization, microvascular dysfunction, biochemical markers of cardiovascular complicated, infrared laser treatment, ranolazin treatment.

**FOR REFERENCES.** N.L. Tsapaeva, S.F. Zolotuhina, E.V. Mironova, N.V. Tarashkevich, N.I. Egorova. Prevention of cardiovascular complications in the long-term period of initial percutaneous coronary intervention. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 726–732.

**The aim** of present study investigate the clinical, instrumental and biochemical markers of the risk of cardiovascular complicated in long-term of initial percutaneous coronary intervention.

**Methods.** The 128 patients with incomplete myocardial revascularization were investigated thru the 6 months after initial percutaneous coronary intervention inclusive clinical, instrumental and biochemical markers associated with high risk of cardiovascular complicated.

**Results.** Granting the incompetence of incomplete myocardial revascularization the four complex of criteria of high risk of cardiovascular complicated were estimated and the way of preventive measures were validated.

**Conclusions.** The diagnostic algorithm and the therapeutic and non-therapeutic regimens to stave off cardiovascular complicated were developed. Clinical approbation of this diagnostic and treatment algorithm put in effective practice.

Безусловным тактическим успехом в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является возможность проведения максимально полной рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда (РЭРМ) [1]. Однако стратегическая цель – контроль конечных точек: повторные коронарные события (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, внезапная смерть, формирование хронической сердечной недостаточности) до сих пор остается одной из сложнейших и нерешенных проблем кардиологии [2]. В настоящее время установлены основные причины осложнений, возникающих в отдаленном периоде ОКС. Прежде всего это состояние коронарного русла, обуславливающее неполную, а в ряде случаев функционально неадекватную РЭРМ при стентировании инфаркт-связанной артерии из-за наличия сопутствующих хронических коронарных окклюзий, выявляемых у 30–40% пациентов; отсутствие полноценных коллатералей; «прогностически неблагоприятное дистальное русло» – диаметр артерий менее 1,5 мм, что обуславливает развитие микроциркуляторной дисфункции, снижение величины коронарного резерва, который является независимым предиктором риска повторных коронарных событий и более частого развития сердечной недостаточности [3, 4]. Диффузное поражение коронарного русла является основной причиной невозможности проведения аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Прогноз в отдаленном периоде ОКС зависит от адекватности двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), наличия нестабильных бляшек, склонных к разрыву, отвечающих за тромбозы стента и рестенозы [5, 6]. Всё вышеперечисленное определило одну из задач нашего трёхлетнего исследования «Изучить механизмы формирования резистентности к антитромбоцитарной терапии у пациентов, ишемической болезнью сердца после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине».

**Цель исследования.** Определить клинико-инструментальные и биохимические маркеры оценки риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде ОКС и обобщить методы их профилактики.

**Материалы и методы.** Объект исследования – 128 пациентов, средний возраст – 60,7 (46–69) с неполной РЭРМ (нпРЭРМ),

проведенной по поводу ОКС. Селективная коронароангиография выполнялась по методу Judkins. Рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда осуществлялась в соответствии с Протоколами, с применением нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг. Результаты стентирования оценивали согласно стандартным Рекомендациям по первичному и плановому чрескожному коронарному вмешательству, дополненным и уточненным (ACCF / AHA / SCAI / ESC / ВНОК, 2012). Результативность реваскуляризации (функциональная адекватность или неадекватность) оценивалась через 6 месяцев после экстренной РЭРМ по результатам клинико-инструментального обследования 69 пациентов с неполной РЭРМ, включающего: тест 6-минутной ходьбы; эхокардиографическое обследование; исследование состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии (КБМ) с расчетом количества функционирующих капилляров (FC), наличия микротромбозов (Mtr), сладж-феномена эритроцитов (Sl) в артериолах и капиллярах; исследование показателей утилизации и транспорта кислорода в условиях пробы с локальной ишемией полярографическим методом с определением  $pO_2$  (мм рт.ст.) – парциальное давление кислорода в ткани;  $V_1$  (мм рт.ст./сек.) – скорость утилизации кислорода в ткани;  $V_2$  (мм рт.ст./сек.) – скорость восстановления напряжения кислорода в ткани; LP (мм рт.ст./сек.) – латентный период (капиллярный кровоток). Биохимические маркеры оценки сердечно-сосудистого риска включали: исследование маркера биомеханического стресса ST2 методом количественного иммуно-ферментного анализа (ИФА) (Critical Diagnostics Presage® ST2); высокочувствительного C-реактивного белка (вСРБ) с использованием сэндвич-варианта твердофазного ИФА; уровня N-концевого пропептида натрийуретического пептида (NTproBNP) методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем «NT-proBNP»; определение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ TIMP1 методом твердофазного ИФА («Bioscience», USA). Мониторинг эффективности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) – (аспирин 75 мг + клопидогрель 75 мг) проводился на полуавтоматическом импедансном анализаторе функции тромбоцитов «Multiplate» в цельной крови.

Лечение проводилось в строгом соответствии с Протоколами диагностики и лечения пациентов с ОКС и острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Используя результаты нашего пилотного исследования, апробация разработанного диагностического алгоритма проведена на: 30 пациентах, 60,3 (44–68) лет с нПРЭМ, и выраженными нарушениями в системе микроциркуляции и транспорта кислорода, которым проводились курсы низкоинтенсивной инфракрасной лазеротерапии (ИКЛТ) на программно-аппаратном комплексе «ИКАР» (рег. уд. ИМТ № ИМ – 0.366) каждые 6 месяцев в течение 2-х лет наблюдения [7] и на 24 пациентах, 67,3 (59–70) лет, с неполной функционально неадекватной нПРЭМ, обусловленной мультифокальным поражением коронарного русла, нуждающихся в больших дозах нитратов, в схему лечения которых был включен препарат Ранолазин (Академфарма, РБ) в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 месяцев (ОГ – основная группа). Контрольную группу (КГ) составили 20 пациентов с неполной функционально неадекватной нПРЭМ, средний возраст 66,5 (60–73) лет, которым ранолазин не назначался [8].

**Статистическая обработка** Для статистического анализа данных использовались программы STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, представлялись в виде медианы (верхняя/нижняя квартиль). Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Через 6 месяцев после проведения экстренного стентирования инфаркт-связанной артерии всем пациентам с неполной реваскуляризацией миокарда необходима оценка **функциональной адекватности РЭМ**. Этому есть логичное патофизиологическое объяснение. После экстренного восстановления достаточного антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии и наличии адекватного коллатерального кровотока даже при неполной реваскуляризации миокарда,

но сохраненном жизнеспособном миокарде в зоне хронической ишемии, наблюдается восстановление функции этих участков миокарда и значительное уменьшение миокардиальной микроциркуляторной дисфункции. При отсутствии полноценных коллатералей, дистальном поражении коронарного русла в зоне хронической ишемии ретроградный кровоток не формируется, обуславливая критическое снижение коронарного резерва, клиническим проявлением которого является высокий класс стенокардии и крайне низкая толерантность даже к бытовым физическим нагрузкам [9]. Исходя из этих предпосылок на предыдущих этапах исследования [10] нами установлены критерии эффективной реваскуляризации миокарда: отсутствие потребности в нитратах пролонгированного действия, и дополнительном приёме нитроглицерина; повышение фракции выброса более, чем на 20%, (по данным эхокардиографии); увеличение дистанции теста 6 минутной ходьбы, более, чем на 25%; увеличение количества функционирующих капилляров (по данным КБМ) на 20%; сокращение длительности латентного периода (по данным неинвазивной оксиметрии) на 20% по сравнению с исходными данными (после проведенного стентирования).

Успех функционирования стентированной коронарной артерии зависит от адекватности двойной антиагрегантной терапии. В таблице 1 представлены результаты мониторинга ДАТ у пациентов с неполной РЭМ в течение года наблюдения после ОКС (за «исх» приняты результаты контрольного обследования через 6 месяцев после экстренной РЭМ по поводу ОКС).

По данным нашего исследования [11] и результатам работы Медведевой Е.А. и соавт., 2016 [12] высокая вероятность резистентности к аспирину определялась при АСПИ-тест  $> 50$  U; ADP-тест  $> 60$  U; TRAP-тест  $> 110$  U – риск тромбоза стента; TRAP-тест  $> 140$  U – очень высокий риск тромбоза стента. На момент включения в исследование (исх) все пациенты принимали аспикард (аспирин 75 мг), оригинальный клопидогрель (плавикс) принимали 75% пациентов. Из приведенной таблицы 1 следует, что у большинства пациентов поддерживался адекватный анти-тромбоцитарный эффект стандартной ДАТ. Абсолютная резистентность к ДАТ в данной выборке не наблюдалась. У 12 пациентов (25,5%) с функционально неадекватной РЭМ и 4 пациентов (18%) с функционально адекватной РЭМ через год наблюдения отмечена остаточная функциональная активность тромбоцитов, что при тщательном анализе мы связали с переходом с плавикса на дженерик. Рекомендация перейти на плавикс позволила скорректировать низкую анти-тромбоцитарную эффективность ДАТ.

Таблица 1.  
Показатели мониторинга ДАТ у пациентов с неполной РЭМ в зависимости от функциональной адекватности реваскуляризации миокарда (в течение 18 месяцев), Ме (25–75%)

| Показатели  | неполная РЭМ n = 22<br>(функционально адекватная) |                  |                  | неполная РЭМ n = 47<br>(функционально неадекватная) |                   |                 |
|-------------|---------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|             | исх                                               | 6 мес.           | 12 мес           | исх                                                 | 6 мес.            | 12 мес          |
| АСПИ-тест U | 19,5<br>(2–38)                                    | 21,5<br>(16–54)  | 21,5<br>(24–36)  | 28,7*<br>(17–52)                                    | 19,8<br>(11–34)   | 23,5<br>(26–42) |
| ADP-тест U  | 36,8<br>(23–72)                                   | 42,8<br>(36–62)  | 44,8<br>(39–69)  | 52,9<br>(47–66)                                     | 69,8**<br>(58–99) | 46,8<br>(37–51) |
| TRAP-тест U | 66,9<br>(48–111)                                  | 72,8<br>(46–138) | 74,8<br>(69–101) | 87,8<br>(57–107)                                    | 86,9*<br>(51–141) | 84,8<br>(71–98) |

Примечания: РЭМ – рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда, ДАТ – двойная антиагрегантная терапия. Различия между показателями у пациентов с функционально адекватной и неадекватной РЭМ достоверны при уровне значимости: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

В исследовании межиндивидуальной вариативности в ответ на антитромбоцитарные средства было показано, что результативность проводимой терапии должна «опираться на основные биохимические конечные точки», а не только на измерения агрегации тромбоцитов [13]. В связи с этим нам представлялось целесообразным определить уровни маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки и биомаркеров, которые являются независимыми предикторами смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в отдаленном периоде ОКС (таблица 2).

В группе пациентов с неполной, но функционально адекватной РЭРМ через 6 месяцев после экстренного стентирования уровни биомаркеров, ассоциирующихся с высоким кардиоваскулярным риском, в целом по группе находились в диапазоне референсных значений, в отличие от пациентов с функционально неадекватной РЭРМ, свидетельствующей о повышенном риске возможных осложнений и большом «разбросе» значений анализируемых показателей (таблица 2). Результаты клинично-инструментального обследования на момент включения в исследование в группе пациентов с функционально адекватной РЭРМ свидетельствовали об эффективности реваскуляризации инфаркт-связанной артерии, что объясняется наличием жизнеспособного миокарда в зоне хронической окклюзии, достаточной ретроградной реперфузии и адекватности проводимой терапии (таблица 3).

На основании показателей в СРБ пациенты могут быть стратифицированы на группы низкого, среднего и высокого кардиоваскулярного риска: *менее 1,0 мг/л – минимальный; 1,1 – 1,9 мг/л – низкий; 2,0 – 2,9 мг/л – средний; более 3,0 мг/л – высокий*. Известно, что повышенный уровень вСРБ коррелирует с развитием таких осложнений как разрыв миокарда, аневризма желудочков, тромбоз стента и, кроме того, является основанием для назначения «агрессивной терапии» статинами [14]. Установлено, что биомаркер ST2 способен прогнозировать сердечно-сосудистую смертность после ОКС, являясь белком схожим с рецептором к интерлейкину-1, и его уровень резко увеличивается в сыворотке крови при механическом стрессе стенки желудочков [15]. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и Nt-proBNP, отличающийся стабильностью, – самые известные биомаркеры биомеханического стресса. В ответ на напряжение миокардиальной стенки связывают и активируют рецепторы, вызывая снижение системного сосудистого сопротивления, центрального венозного давления и натрийуреза [16]. В оценке внутригоспитальной смертности после ОИМ BNP и Nt-proBNP не только так же эффективны, как шкала GRACE, но и улучшают точность прогноза. Уровень

Таблица 2.

Показатели биомаркеров, ассоциирующихся с высоким кардиоваскулярным риском у пациентов с неполной РЭРМ в зависимости от функциональной адекватности реваскуляризации миокарда, Me (25–75%)

| Показатели       | через 6 месяцев после экстренной РЭРМ |                                        |
|------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
|                  | функционально адекватная РЭРМ n = 22  | функционально неадекватная РЭРМ n = 47 |
| ST2, нг/мл       | 20,3 (4,8–32,8)                       | 28,6 (12,5–51,7)*                      |
| вСРБ мг/л        | 1,01 (0,5–2,3)                        | 2,6 (0,6–16,2)**                       |
| NT pro BNP пг/мл | 86,9 (54,6–91,2)                      | 108,4 (86,2–438,2)**                   |

Примечания: РЭРМ – рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Различия между показателями у пациентов с функционально адекватной и неадекватной РЭРМ достоверны при уровне значимости:

\* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 3.

Клинично-инструментальные показатели у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда через 6 месяцев после экстренной РЭРМ (на момент включения в исследование) ( $\bar{X} \pm S_x$ )

| Клинично-инструментальные показатели    | неполная РЭРМ n = 22 (функционально адекватная) |                 | неполная РЭРМ n = 47 (функционально неадекватная) |                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|
|                                         | ОКС после РЭРМ                                  | ч/з 6 мес (исх) | ОКС после РЭРМ                                    | ч/з 6 мес (исх) |
| ФВ ЛЖ, (%)                              | 44,8±4,5                                        | 54,8±5,7*       | 39,6±4,4                                          | 42,8±5,2**      |
| Дистанция 6 мин. ходьбы (м)             | 389,8±49,8                                      | 501,8±29,8**    | 311,8±49,2                                        | 346,8±79,2***   |
| Постоянный прием нитратов, абс. число/% | 10/83,3                                         | –               | 47/100                                            | 47/100          |

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, РЭРМ – рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Различия между показателями по сравнению с исходными достоверны при уровне значимости:

\* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ ; различия между показателями у пациентов с функционально адекватной и неадекватной РЭРМ достоверны при уровне значимости: \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

NT-proBNP выше 100 пг/мл указывает на наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции. Уровень ST2 коррелирует с уровнем Nt-proBNP и оба этих биомаркера через полгода предсказывают риск летальных исходов, повторных инфарктов миокарда (ИМ) или развития сердечной недостаточности (СН) [17]. Полученные результаты последних исследований позволяют рассматривать эту «диагностическую комбинацию» как одну из наиболее перспективных в оценке стратификации риска ранних и поздних осложнений при ОКС, что и определило выбор этих биомаркеров в нашем исследовании (таблица 4).

В течение года наблюдения у 14 (29,8%) пациентов с функционально неадекватной РЭРМ отмечены следующие осложнения: повторный нефатальный ИМ у 2 пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения у 3 пациентов, у 9 пациентов – формирование ХСН. Пациентам с повторными ИМ были проведены операции аорто-коронарного шунтирования, от которой пациенты при контрольном обследовании через 6 месяцев после РЭРМ категорически отказывались.

Таблица 4.

Показатели биомаркеров, ассоциирующихся с высоким кардиоваскулярным риском у пациентов с осложненным течением отдаленного периода ОКС, Me (25–75%)

| Показатели       | наблюдение в течение года                                       |                                                               |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                  | функционально неадекватная РЭРМ<br>n = 33 неосложненное течение | функционально неадекватная РЭРМ<br>n = 14 осложненное течение |
| ST2, нг/мл       | 22,2 (7,5–31,7)                                                 | 35,2 (29,5–51,7)*                                             |
| вСРБ мг/л        | 2,03 (1,6–2,8)                                                  | 8,03 (2,2–16,2)**                                             |
| NT pro BNP пг/мл | 158,4 (106,2–208,2)                                             | 200,4 (166,8–438,2)*                                          |

Примечания: РЭРМ – рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Различия между показателями достоверны при уровне значимости: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 5.

Сравнительная характеристика показателей внутрисердечной гемодинамики, степени ХСН и уровней TIMP-1 в зависимости от функциональной адекватности реваскуляризации миокарда через 6 месяцев после экстренной РЭРМ, Me (25–75%)

| Показатели    | через 6 месяцев после экстренной РЭРМ   |                                           |
|---------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
|               | функционально адекватная РЭРМ<br>n = 22 | функционально неадекватная РЭРМ<br>n = 47 |
| ФВ ЛЖ, %      | 54,8 (49–67)                            | 42,8 (30,6–45,8)***                       |
| КСО, мл       | 112 (54–168)                            | 128,6 (76–191)*                           |
| КДО, мл       | 148 (101–198)                           | 180,9 (126–236)**                         |
| 6 мин.тест, м | 501 (451–678)                           | 346 (289–402)***                          |
| TIMP-1, нг/мл | 137,4 (121–214,9)                       | 288,2 (234–736)***                        |

Примечания: КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, РЭРМ – рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Различия между показателями у пациентов с функционально адекватной и неадекватной РЭРМ достоверны при уровне значимости: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

В исследованиях последних лет показано, что *матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы* играют важную роль в патогенезе поражения соединительной ткани и ее фиброзированию при разнообразной сердечно-сосудистой патологии [18]. Установлено, что повышенная экспрессия биомаркеров поражения коллагенового матрикса сердечно-сосудистой системы сопряжена с высоким риском прогрессирования СН и преждевременной смертности [19, 20]. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ являются протеинами, регулирующими баланс коллагена соединительнотканного матрикса, образуя высокоаффинные необратимые комплексы с металлопротеиназами и тем самым нивелируя патологическое влияние матриксных металлопротеиназ [21]. Критерием субклинического поражения коллагенового матрикса сердца рассматривается уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) в крови  $\geq 138$  нг/мл. TIMP-1 относится к сравнительно мало известным и недостаточно изученным биомаркерам патологии сердца. Однако использование его в настоящее время в кардиологической практике для стратификации степени риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также для оценки эффективности проводимой целевой патогенетической терапии представляется актуальным и исключительно перспективным [19, 20]. Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время еще не определены оптимальные целевые уровни в крови TIMP-1, на которые следует ориентироваться в ходе длительных проспектив-

ных наблюдений. В то же время научно обоснованное определение целевых уровней биомаркеров баланса коллагенового матрикса, играющего важную роль в ишемическом и постинфарктном ремоделировании сердца и патогенезе СН тесно коррелирует с клиническим состоянием пациентов [21]. Проведенное исследование А.Т. Теплякова и соавт., 2014 [22] выявило влияние показателя метаболизма коллагенового матрикса TIMP-1 на прогноз у пациентов с ХСН, что представляется чрезвычайно важным для достоверной интерпретации получаемых результатов. Выполненный исследователями ROC анализ показал, что если принять за «cut off» уровень TIMP-1, равный 234 нг/мл, то чувствительность данного критерия при оценке тяжести СН составляет 84%, если же величину «cut off» уровня в крови TIMP-1 повысить до 485,7 нг/мл, специфичность критерия возрастает до 100%. В результате проведенного анализа установлены важные в практическом отношении данные о большей частоте развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий с учетом кумулятивных влияний факторов риска, тяжести ХСН, степени выраженности ишемической дисфункции миокарда со снижением ФВ ЛЖ, а также негативное влияние повышенной экспрессии биомаркера повреждения коллагенового матрикса сердца – TIMP-1. Именно этот, установленный в приведенном научном исследовании факт [22], мы использовали для сравнительного анализа уровней показателя метаболизма коллагенового матрикса TIMP-1 у пациентов с функционально адекватной и неадекватной нпРЭРМ в аспекте наличия сердечной недостаточности в отдаленном периоде ОКС. (таблица 5).

У 14 пациентов с осложненным течением отдаленного периода ОКС показатели TIMP-1 в среднем по группе составили 388 (234–736) нг/мл в группе с неосложненным течением – 218 (181–228) нг/мл,  $p < 0,001$ .

В последние годы в отдаленном прогнозе ОКС все чаще рассматривается роль микрососудистого артериального русла в возникновении микроциркуляторной дисфункции, которая является одним из факторов риска развития миокардиальной ишемии, обуславливающей риск кардиоваскулярных событий [3, 4, 5, 6]. В таблице 6 представлена оценка состояния микроциркуляции по данным конъюнктивальной биомикроскопии и кинетики кислорода по данным неинвазивной оксиметрии в условиях ишемической пробы у пациентов с функционально адекватной и функционально неадекватной РЭРМ.

Как следует из таблицы 6 в группе пациентов с функционально неадекватной РЭРМ наблюдается значительное снижение количества функционирующих капилляров (FC), что сопровождается снижением скорости

утилизации ( $V_1$ ) и скорости восстановления кислорода ( $V_2$ ), более низким парциальным давлением кислорода в тканях ( $PO_2$ ), что ассоциируется с микроциркуляторной (капиллярной) недостаточностью, определяемой по величине показателя латентного периода (LP).

Совокупность полученных данных позволила предложить алгоритм ведения пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда на основании клинико-инструментальных и биохимических критериев оценки риска кардиоваскулярных осложнений в отдаленном периоде ОКС:

**СРБ > 8 мг/л; ST2 > 35 нг/мл; NTproBNP > 200 нг/мл – высокий риск повторных кардиальных катастроф** показана консультация рентгенэндоваскулярного хирурга или кардиохирурга для решения вопроса о возможности выбора хирургической стратегии медицинской профилактики повторных коронарных событий: проведение повторной коронароангиографии и решения вопроса о возможности выполнения полной реваскуляризации миокарда – стентирование хронической окклюзии или АКШ.

**FC > 3 баллов; LP > 0,77 мм рт.ст./сек.;  $PO_2$ , < 35 мм.рт.ст. – указывает на наличие микроциркуляторной дисфункции**, которая является одним из факторов развития миокардиальной и церебральной ишемии, обуславливающей риск повторных кардиоваскулярных событий (повторного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения) – показаны курсы ИКЛТ.

**Высокий функциональный класс стенокардии, крайне низкая толерантность к физическим нагрузкам, потребность в больших дозах нитратов и дополнительном приеме нитроглицерина** – указывает на «декомпенсированное» снижение коронарного резерва и ассоциируется с низким качеством жизни и неблагоприятным прогнозом – рекомендуется включение в схему лечения антиангинального препарата Ранолазин – селективного ингибитора поздних натриевых каналов, «функционирующих» в диастолу, снижая концентрацию кальция в клетке и уменьшая нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, связанных с ишемией миокарда.

**TIMP-1 > 234 нг/мл, особенно в сочетании с NTproBNP > 200 нг/мл и ST2 > 35 нг/мл – указывают на ишемическое и постинфарктное ремоделирование сердца и формирование или наличие сердечной недостаточности** – в протокольную схему лечения ОИМ: ДАТ, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны включаются: карведилол, спиронолактон/верошпирон/эплеренон, юпериио, при необходимости фуросемид/торасемид, в соответствии с протоколом лечения ХСН.

Апробация разработанного диагностического алгоритма проведена на 30 пациентах

| Показатели            | через 6 месяцев после экстренной РЭРМ |                                        |
|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
|                       | функционально адекватная РЭРМ n = 22  | функционально неадекватная РЭРМ n = 47 |
| FC, балл (N = 0–1)    | 2,03±0,01                             | 3,2±0,04***                            |
| $PO_2$ , мм.рт.ст.    | 42,60±1,01                            | 35,33±1,08*                            |
| $V_1$ , мм.рт.ст./сек | 1,19±0,14                             | 0,92±0,08*                             |
| $V_2$ , мм.рт.ст./сек | 1,09±0,06                             | 0,70±0,07*                             |
| LP (мм рт.ст./сек.)   | 0,40±0,03                             | 0,77±0,02**                            |

Примечания: РЭРМ – рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Различия между показателями достоверны при уровне значимости: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

| Показатели                               | Исх        | 2 курса      | 4 курса       |
|------------------------------------------|------------|--------------|---------------|
| FC, балл (N 0–1)                         | 3,12±0,03  | 2,41±0,07**  | 2,02±0,04***  |
| $PO_2$ мм.рт.ст.                         | 29,93±1,08 | 35,93±3,07*  | 40,23±2,08*** |
| $V_1$ , мм.рт.ст./сек                    | 0,92±0,08  | 1,19±0,14**  | 1,38±0,11***  |
| $V_2$ мм.рт.ст./сек                      | 1,06±0,07  | 1,26±0,08**  | 1,34±0,09***  |
| LP мм рт.ст./сек.                        | 0,79±0,04  | 0,61±0,08**  | 0,41±0,1***   |
| ФВ ЛЖ, (%)                               | 44,8±7,2   | 48,9±6,1*    | 53,9±3,4***   |
| 6 мин.тест (м)                           | 317,8±39,2 | 418,8±46,1** | 448,6±26,8*** |
| Постоянный прием нитратов, абс. число/ % | 18/60      | 9/30***      | 6/20***       |

Примечание: ИКЛТ – низкоинтенсивная инфракрасная лазеротерапия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Различия между показателями достоверны при уровне значимости: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

с неполной функционально неадекватной РЭРМ и дистальной несостоятельностью коронарного русла, выраженными нарушениями в системе микроциркуляции и транспорта кислорода, соответствующими второму варианту. Основываясь на существующих теоретических концепциях, данных клинико-экспериментальных работ и результатах собственных исследований [7, 23, 24], низкоинтенсивная лазерная терапия в инфракрасном диапазоне в этой ситуации представлялась патогенетически обоснованным немедикаментозным методом воздействием (таблица 7).

4 курса ИКЛТ, проводимые каждые 6 месяцев, активизируя капилляризацию тканей и улучшив кинетику транспорта кислорода, способствовали улучшению насосной функции сердца (повышение ФВ ЛЖ на 20%), увеличению дистанции при 6-ти минутной ходьбе на 41%, что сопровождалось отказом от постоянного приема нитратов у 80% пациентов, выполнение АКШ которым было невозможно из-за характера поражения коронарного русла – дистальный тип поражения.

24 пациента с функционально неадекватной реваскуляризацией миокарда и невозможностью провести полную хирургическую реваскуляризацию миокарда соответствовали клинико-инструментальным характеристикам третьего варианта, высокий функциональный класс стенокардии, крайне низкая толерантность к физическим нагрузкам, потребность в больших дозах нитратов и допол-

Таблица 6. Сравнительная характеристика состояния микроциркуляции и кинетики кислорода в зависимости от функциональной адекватности реваскуляризации миокарда через 6 месяцев после экстренной РЭРМ, ( $X \pm S_x$ )

Таблица 7. Динамика показателей микроциркуляции и кинетики транспорта кислорода после 4 курсов ИКЛТ (n = 30; 2-х летнее наблюдение) ( $X \pm S_x$ )

Таблица 8.  
Оценка эффективности  
ранолазина в дозе  
1000 мг в сутки  
у пациентов  
с функционально  
неадекватной  
нпРЭРМ – 1 год  
наблюдения ( $\bar{X} \pm S_x$ )

| Показатели                             | ОГ<br>n = 24       |                        | КГ<br>n = 20       |                    |
|----------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
|                                        | исх                | 12 мес                 | исх                | 12 мес             |
| Дистанция 6 мин. ходьбы (м)            | 316,2±24,8         | 407,8±18,4***          | 312,8±49,2         | 319,8±59,1         |
| Нитраты, абс. число / % / мг в сутки   | 24/10069,8 (60–80) | 10/41,632,2 (20–60)*** | 20/10071,8 (60–80) | 18/10071,8 (60–80) |
| Дополнительный прием НГ абс. число / % | 20/83,3            | 8/33,3***              | 19/100             | 19/100             |
| ФВ ЛЖ, (%)                             | 41,8±6,2           | 50,7±4,2**             | 40,8±4,2           | 43,8±4,2           |
| Р <sub>О<sub>2</sub></sub> , мм.рт.ст. | 38,93±2,08         | 44,60±2,05**           | 39,60±2,02         | 40,63±1,12         |
| V <sub>2</sub> , мм.рт.ст./сек         | 1,20±0,04          | 1,52±0,08***           | 1,19±0,12          | 1,21±0,06          |
| LP (мм рт.ст./сек.)                    | 0,78±0,04          | 0,43±0,05***           | 0,76±0,07          | 0,74±0,08          |
| FC, балл                               | 3,1±0,02           | 2,1±0,03***            | 3,4±0,08           | 2,9±0,07*          |
| Длительность эпизодов ишемии, мин      | 23,6±2,38          | 12,9±0,14**            | 21,2±3,1           | 17,4±2,56          |
| Количество эпизодов ишемии             | 8,8±0,35           | 4,3±0,11**             | 8,2±0,28           | 8,9±0,44           |

Примечание: нпРЭРМ – неполная рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда, ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, НГ – нитроглицерин, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Различия между показателями по сравнению с исходными достоверны при уровне значимости:

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

нительном приеме нитроглицерина. Полученные в проведенном пилотном исследовании результаты 2-х месячного применения Ранолозина в дозе 1000 мг в сутки [8], мы продолжили наблюдение за этими пациентами в течение года (таблица 8).

Выбор ранолазина у этой категории пациентов обоснован тем, что препарат ингибирует поздний натриевый ток в ишемизированных кардиомиоцитах, препятствуя тем самым внутриклеточной перегрузке ионами натрия и кальция, что, в свою очередь, способствует увеличению диастолического расслабления миокарда, улучшению коронарного кровотока, поскольку заполнение коронарных артерий происходит в диастолу [25]. Анализируя результаты в основной и контрольной группах этого фрагмента исследования установлено, что включение в схему лечения ранолазина способствовало достоверному увеличению капилляризации тканей, улучшению кинетики транспорта кислорода, увеличению количества функционирующих капилляров, насосной функции сердца (повышение ФВ ЛЖ на 21%), увеличению дистанции при 6-ти минутной ходьбе на 29%, отказом от дополнительного приема нитратов на 60%, уменьшению суточной дозы нитратов на 54%. Подтверждением антиишемического эффекта ранолазина было уменьшение длительности эпизодов и количества эпизодов ишемии на 50% по данным суточного мониторингирования в основной группе.

## Заключение

В результате проведенного исследования разработан алгоритм оценки риска и обоснованы возможные меры профилактики кар-

диоваскулярных осложнений у пациентов с неполной рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией миокарда.

Через 6 месяцев у пациентов с нп РЭРМ показана оценка функциональной адекватности проведенного инвазивного вмешательства. В соответствии с установленными критериями риска кардиоваскулярных осложнений рекомендуется:

СРБ > 8 мг/л; ST2 > 35 нг/мл; NTproBNP > 200 нг/мл – высокий риск повторных кардиальных катастроф – показана консультация ангио- или кардиохирурга для решения вопроса о возможности выполнения полной реваскуляризации миокарда.

FC > 3 баллов; LP > 0,77 мм рт.ст./сек.; Р<sub>О<sub>2</sub></sub> < 35 мм.рт.ст. – указывает на наличие микроциркуляторной миокардиальной и церебральной дисфункции – показаны курсы низкоинтенсивной инфракрасной лазеротерапии.

Крайне низкая толерантность к физическим нагрузкам, высокий функциональный класс стенокардии, потребность в больших дозах нитратов и дополнительном приеме нитроглицерина – указывает на «декомпенсированное» снижение коронарного резерва и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом – рекомендуется включение в схему лечения антиангинального препарата Ранолозин.

TIMP-1 > 234 нг/мл, особенно в сочетании с NTproBNP > 200 нг/мл и ST2 > 35 нг/мл – указывают на постинфарктное ремоделирование сердца и формирование или наличие сердечной недостаточности – в протоколную схему лечения ОИМ включаются препараты в соответствии с Протоколом лечения ХСН.

Конфликт интересов: отсутствует.

## REFERENCES

- Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, pp. 2501–555.
- «Stent 4 Life». Targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Interv*, 2009, vol. 4, pp. 555–557.

3. Safley D., House J., Marso S., Grantham J.A., Rutherford B.D. Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, vol. 1, no. 3, pp. 295–302.
4. Sambuceti G., Marzilli M., Mari A., Marini C., Schluter M., Testa R., Papini M., Marraccini P., Ciriello G., Marzullo P., L'Abbate A. Coronary microcirculatory vasoconstriction is heterogeneously distributed in acutely ischemic myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, vol. 288, no. 5, pp. 2298–2305.
5. Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Samorodskaya I.V. Ozenka effektivnosti metodov revaskulyarizatsii miokarda v randomizirovannykh issledovaniyakh [Evaluation of the effectiveness of myocardial revascularization methods in randomized trials]. *Byulleten' NIZSSCh Serdechno-sosudistye zabolevaniya*, 2001, no. 5, pp. 16–50. (in Russian).
6. Kaufmann P., Camici P. Myocardial blood flow by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 75–88.
7. Zapaeva N.L., Tarashkevich N.V., Mironova E.V., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I. Mikroirkulyatornaya disfunktsiya u pacientov s nepolnoy revaskulyarizatsiey miokarda v otдалennom periode pervichnogo chrezkornarnogo koronarnogo vmeshatel'stva (vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya) [Microvascular dysfunction in patients with incomplete myocardial revascularization in the long-term period of primary percutaneous coronary intervention (diagnosis and treatment opportunities)]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 125–130. (in Russian).
8. Zapaeva N.L., Tarashkevich N.V., Mironova E.V., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I. Vozmozhnosti antianginal'noy terapii u pacientov s nepolnoy revaskulyarizatsiey miokarda v otдалennom periode pervichnogo chrezkornarnogo koronarnogo vmeshatel'stva [Antianginal treatment options of patients with incomplete myocardial revascularization in the long-term period after primary percutaneous coronary intervention]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. 392–396. (in Russian).
9. Prasad A., Rihal C., Lennon R. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the mayo clinic. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, no. 15, pp. 1611–1618.
10. Zapaeva N.L., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I., Mironova E.V., Kolb M.V., Zhuk O.I. Otdalennyye rezul'taty endovaskulyarnoy revaskulyarizatsii miokarda u pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Long-term effectiveness of endovascular myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2017, no. 3, pp. 614–618. (in Russian).
11. Zapaeva N.L., Russkich I.I., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I., Mironova E.V., Kolb M.V. Monitoring dvoynoy anitrombozitaroy terapii posle ekstrennoy revaskulyarizatsii miokarda u pacientov s OKS [Monitoring of double antiplatelet therapy after emergency myocardial revascularization in patients with ACS]. *I Mezhdunarodnyy kongress kardiologov i terapevtov: sb. nauch. tr.*, Minsk, 2016, pp. 313–318. (in Russian).
12. Medvedeva E.A., Gelis L.G., Lazareva I.V., Russkich I.I. Klinicheskoe znachenie testirovaniya funktsional'noy aktivnosti trombocitov u pacientov s nestabil'noy stenokardiey pri konservativnoy strategii lecheniya [Clinical importance of the testing of the functional activity of thrombocytes in patients with unstable angina with the conservative treatment strategy]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2017, no. 3, pp. 508–512. (in Russian).
13. Komarov A.L., Panchenko E.P. Testirovanie funktsii trombocitov dlya ozenki riska trombozov i krovotacheniy u bol'nykh IBS, poluchayuschiy antiagreganty [Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2015, vol. 20, no. 3, pp. 25–34. (in Russian).
14. Suleiman M., Khatib R., Agmon Y., Mahamid R., Boulos M., Kapeliovich M., Levy Y., Beyar R., Markiewicz W., Hammerman H., Aronson D. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 47, no. 5, pp. 962–968.
15. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkor R., Kudanova A.Y., Scirica B.M., Sabatine M.S., Murphy S.A., Braunwald E., Lee R.T., Morrow D.A. Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clinical Chemistry*, 2012, vol. 58, no. 1, pp. 1–10.
16. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998, vol. 339, no. 5, pp. 321–328.
17. Maisel A.S. *Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians*, New Delhi: JayPee Brothers, 2012, 259 p.
18. Solomachina N.I., Belenkov Yu.N. Prognosticheskoe znachenie tkanevogo inhibitora matriksnykh metalloproteinaz" 1 (TIMP"1) u bol'nykh ChSN [Prognostic impact of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with CHF]. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'*, 2010, vol. 11, no. 5(61), pp. 281–284. (in Russian).
19. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V., Yanamadala S., Eng C., Clark L.T., Pinsky D.J., Marmur J.D. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all cause mortality, cardiac and myocardial infarction. *Am. Heart J*, 2006, vol. 151, no. 5, pp. 1101–1108.
20. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H.J., Bickel C., Messow C.M., Prigge S., Cambien F., Tiret L., Münzel T., Blankenberg S. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the atherogene study. *Eur Heart J*, 2006, vol. 27, no. 2, pp. 150–156.
21. Teplyakov A.T., Andriyanova A.V., Pushnikova E.Yu., Suslova T.E., Nikonova E.S., Konakov S.N., Rodionova O.A., Kuznezova A.V., Protopopova N.V. Tkaneyov inhibitor matriksnykh metalloproteinaz-1 (TIMP-1) kak nezavisimyy marker ishchemicheskogo remodelirovaniya miokarda pri chronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in heart failure]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 28–34. (in Russian).
22. Teplyakov A.T. *Chronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Zitokinovaya ekspressiya, immunnaya aktivatsiya i zashchita organov-misheney* [Chronic heart failure. Cytokine expression, immune activation and target organ protection], Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta, 2012, 294 s. (in Russian).
23. Tsapaeva N. L., Chhtchupak O.V., Shpilevoj B.N. Laser based optoelectronic system for therapy by medical treatment of cardiovascular diseases. *J Europ Biomedical optics*, 1995, vol. 6, Sp. Issue, pp. 50–53.
24. Tsapaeva N.L., Anchikova E.R., Konstantinova E.E., Tolstaja T.N., Mironova E.V. New method of myocardial protection in -pass surgery with preoperative infrared laser treatment. *J Inv Card*, 2004, vol. 9, pp. 45–47.
25. Chaitman B., Pepine C., Parker J., Skopal J., Chumakova G., Kuch J., Wang W., Skettino S.L., Wolff A.A. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, vol. 291, no. 3, pp. 309–316.

Получена 27.09.2019