

Прогностическое значение феномена no-reflow при инфаркте миокарда: роль тяжести ишемического повреждения

Фролов А. А.^{1,2}, Каштанов М. Г.^{3,4,5}, Коротких А. В.⁶, Починка И. Г.^{1,2}, Фролов И. А.², Кузьмичев К. В.^{1,2}, Мухин А. С.¹, Шарабрин Е. Г.¹

Цель. Создать шкалу оценки тяжести ишемического повреждения миокарда и изучить влияние сопутствующей ишемии на прогноз инфаркта миокарда (ИМ), осложненного развитием no-reflow в ходе чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Проведено одноцентровое когортное исследование. Критерии включения: ИМ, ЧКВ, общее время ишемии <48 ч и no-reflow (TIMI flow grade <3 степени или Myocardial blush grade <2 степени или резолюция сегмента ST <70%). Предложенная шкала: инфаркт-ответственное поражение в стволе левой коронарной артерии или проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии — 2 балла; общее время ишемии >12 ч — 1 балл; кровотока по TIMI flow grade до ЧКВ 0-1 степени — 1 балл; коллатерали 0-1 степени по Rentrop — 1 балл. Тяжелая ишемия — более 3 баллов. Для коррекции различий между группами использован propensity score matching. Медиана наблюдения 979 [743; 1318] дней.

Результаты. Проанализированы данные 18079 пациентов с острым коронарным синдромом, включено — 219. После сопоставления осталось 105 пациентов: 1 группа — 75 больных без оцененной тяжелой ишемии и 2 группа — 30 больных с оцененной тяжелой ишемией. На госпитальном этапе умерло 6 (8,0%) и 9 (30,0%) пациентов, соответственно, $p < 0,001$. Фракция выброса левого желудочка была 47 [42; 50]% и 41 [39; 45]%, соответственно, $p < 0,001$. Наличие тяжелой ишемии было ассоциировано с увеличением риска смерти в отдаленном периоде в 4,15 раза (95% доверительный интервал: 1,87-9,20; $p < 0,001$).

Заключение. Наличие сопутствующего тяжелого ишемического повреждения при ИМ, осложненного развитием no-reflow в ходе ЧКВ, ассоциировано с худшей функцией левого желудочка и более высоким риском смерти на госпитальном этапе и в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: ишемия, инфаркт миокарда, феномен no-reflow, чрескожное коронарное вмешательство, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; ²ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; ³ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 1, Тюмень; ⁴Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень; ⁵ФГАУ ВО УрФУ им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург; ⁶ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск, Россия.

Фролов А. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7228-7563, Каштанов М. Г. — к.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, зав. лабораторией биомедицинской инженерии, н.с. лаборатории рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-0467-4817, Коротких А. В. — к.м.н., главный врач Клиники кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Починка И. Г. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Фролов И. А. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2955-304X, Кузьмичев К. В. — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, врач приемного отделения, ORCID: 0000-0002-1513-0313, Мухин А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б. А. Королева, ORCID: 0000-0003-2336-8900, Шарабрин Е. Г. — д.м.н., профессор кафедры рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО, ORCID: 0000-0001-5326-7233.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): frolov-al-al@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИОА — инфаркт-ответственная артерия, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография, MBG — Myocardial blush grade, SMD — standardized mean difference (англ. стандартизованная разность средних), TFG — TIMI flow grade, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction (исследовательская группа), TTG — TIMI thrombus grade.

Рукопись получена 30.07.2024

Рецензия получена 02.09.2024

Принята к публикации 08.10.2024



Для цитирования: Фролов А. А., Каштанов М. Г., Коротких А. В., Починка И. Г., Фролов И. А., Кузьмичев К. В., Мухин А. С., Шарабрин Е. Г. Прогностическое значение феномена no-reflow при инфаркте миокарда: роль тяжести ишемического повреждения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6075. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6075. EDN FJWEMH

Prognostic value of no-reflow phenomenon in myocardial infarction: the role of the severity of ischemic damage

Frolov A. A.^{1,2}, Kashtanov M. G.^{3,4,5}, Korotkikh A. V.⁶, Pochinka I. G.^{1,2}, Frolov I. A.², Kuzmichev K. V.^{1,2}, Mukhin A. S.¹, Sharabrin E. G.¹

Aim. To create a scale for assessing the myocardial ischemia severity and to study the effect of concomitant ischemia on the prognosis of myocardial infarction (MI) complicated by no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. A single-center cohort study was conducted. There were following inclusion criteria: MI, PCI, total ischemic time <48 h and no-reflow (TIMI flow grade <3 or Myocardial blush grade <2 or ST segment resolution <70%). The proposed scale included infarction-related lesion in the left main coronary artery or proximal left anterior descending artery — 2 points; total ischemic time >12 h — 1

point; TIMI flow grade 0-1 before PCI — 1 point; Rentrop collateral circulation grade 0-1 — 1 point. Severe ischemia — more than 3 points. Propensity score matching was used to correct differences between the groups. Median follow-up was 979 [743; 1318] days.

Results. A total of 18079 patients with acute coronary syndrome were analyzed, while 219 were included. After comparison, 105 patients remained as follows: group 1 — 75 patients without assessed severe ischemia; group 2 — 30 patients with assessed severe ischemia. During the hospital stage, 6 (8,0%) and 9 (30,0%) patients died, respectively, $p < 0,001$. The left ventricular ejection fraction was

47 [42; 50]% and 41 [39; 45]%, respectively, $p < 0,001$. Severe ischemia was associated with a 4,15-fold increase in the long-term death risk (95% confidence interval 1,87-9,20; $p < 0,001$).

Conclusion. Concomitant severe ischemic damage in MI complicated by no-reflow during PCI is associated with worse left ventricular function and a higher death risk at the hospital stage and in the long-term follow-up period.

Keywords: ischemia, myocardial infarction, no-reflow phenomenon, percutaneous coronary intervention, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ²Avtozavodsky District City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod; ³Tyumen Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen; ⁴Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tyumen; ⁵Ural Federal University, Yekaterinburg; ⁶Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia.

Frolov A. A.* ORCID: 0000-0001-7228-7563, Kashtanov M. G. ORCID: 0000-0002-0467-4817, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Frolov I. A. ORCID: 0000-0003-2955-304X, Kuzmichev K. V. ORCID: 0000-0002-1513-0313, Mukhin A. S. ORCID: 0000-0003-2336-8900, Sharabrin E. G. ORCID: 0000-0001-5326-7233.

*Corresponding author:
frolov-al-al@yandex.ru

Received: 30.07.2024 **Revision Received:** 02.09.2024 **Accepted:** 08.10.2024

For citation: Frolov A. A., Kashtanov M. G., Korotkikh A. V., Pochinka I. G., Frolov I. A., Kuzmichev K. V., Mukhin A. S., Sharabrin E. G. Prognostic value of no-reflow phenomenon in myocardial infarction: the role of the severity of ischemic damage. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6075. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6075. EDN FJWEMH

Ключевые моменты

- Пациенты с инфарктом миокарда к моменту поступления на чрескожное коронарное вмешательство могут иметь тяжелое ишемическое повреждение миокарда.
- Точные методы визуализации ишемии миокарда в сосудистых центрах доступны крайне редко.
- Ишемическое повреждение одна из причин развития феномена no-reflow. Также к no-reflow ведет дистальная микроэмболия в ходе операции.
- Пациенты с no-reflow комбинированной (ишемической и эмбологенной) природы предположительно имеют неблагоприятный прогноз, что может быть аргументом для отказа от вмешательства.
- Нами предложена шкала оценки тяжести ишемического повреждения миокарда и изучен отдаленный прогноз в группах пациентов с и без тяжелой ишемии.

При выполнении экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) примерно у 10% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) развивается феномен no-reflow (коронарная микрососудистая обструкция, coronary microvascular obstruction) [1]. Во многом формирование no-reflow вызвано микроэмболией фрагментами интракоронарного тромба или липидными элементами атеросклеротической бляшки вследствие механического воздействия на них в ходе ЧКВ [1, 2].

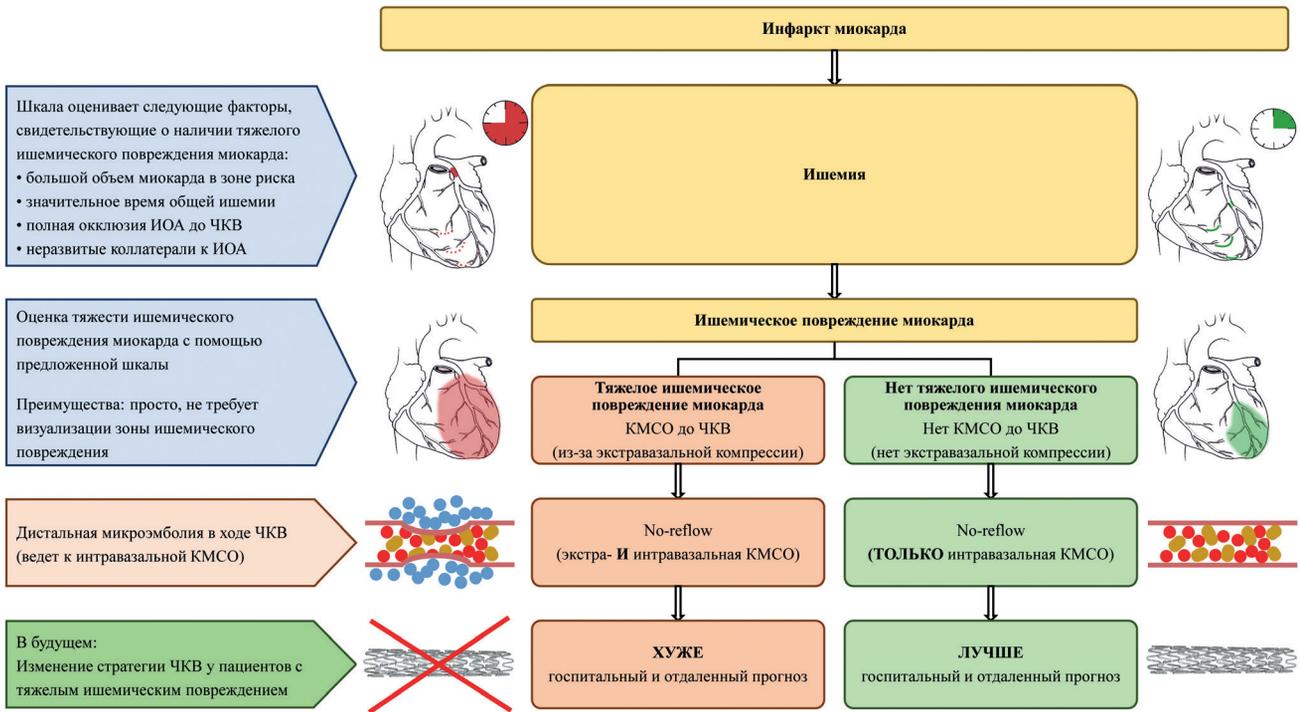
При этом известно, что на момент поступления в рентгеноперационную некоторые пациенты уже могут иметь обструкцию микрососудов вследствие их экстравазальной компрессии, обусловленной тяжелым ишемическим повреждением сердечной мышцы, которое приводит к разрушению кардиомиоцитов,

Key messages

- Patients with myocardial infarction may have severe ischemic myocardial injury at the time of admission for percutaneous coronary intervention.
- Accurate methods for myocardial ischemia imaging in vascular centers are rarely available.
- Ischemic injury is one of the no-reflow causes. Distal microembolism during surgery also leads to no-reflow.
- Patients with no-reflow of combined (ischemia and embolism) nature are presumably have an unfavorable prognosis, which may be an argument for refusing the intervention.
- We proposed a scale for assessing the severity of ischemic myocardial injury and studied the long-term prognosis in groups of patients with and without severe ischemia.

развитию интерстициального отека и формированию внутримиекардиальной гематомы [2]. Ряд авторов считает, что выполнение ЧКВ у подобных пациентов не только бессмысленно, но и опасно, т.к. в случае дополнительного развития микроэмболии объем поврежденного миокарда будет существенно больше, а прогноз соответственно хуже [3, 4]. Наиболее точно и объективно оценить объем необратимо поврежденного ишемией миокарда можно при использовании различных инструментальных методов с визуализацией и контрастированием, однако очевидно, что их использование в остром периоде ИМ существенно ограничено в силу клинических, логистических и финансовых причин [2-4].

Согласно текущим рекомендациям, основным клиническим параметром, отражающим тяжесть ишемического повреждения, следует считать время "боль-реперфузия", т.е. время, прошедшее от на-



Центральная иллюстрация.

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, КМСО — коронарная микрососудистая обструкция, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

чала ангинозного статуса до восстановления про-света инфаркт-ответственной артерии (ИОА). По-граничным значением в последние годы остается 48 ч, после которых выполнять ЧКВ у стабильного пациента без ангинозных болей не рекомендовано [5]. При этом необходимо подчеркнуть, что время "боль-реперфузия", по всей видимости, не является единственным показателем, обуславливающим выраженность ишемического повреждения.

В реальной клинической практике описаны при-меры, когда ЧКВ, выполненное в допустимые реко-мендациями сроки, приводило к ухудшению состо-яния больного в силу наличия у последнего других факторов тяжелой ишемии, что вместе с микроэм-болией в ходе ЧКВ становилось причиной выраженного no-reflow [6]. Известны и противоположные случаи, свидетельствующие о хороших результатах ЧКВ у па-циентов, поступивших за пределами рекомендова-ного временного порога реперфузии, но не имеющих других факторов тяжелой ишемии [7].

Кроме большого времени "боль-реперфузия" к важным показателям, связанным с тяжелым ише-мическим повреждением, следует отнести: наличие полной окклюзии ИОА [8], слабую выраженность коллатералей к ИОА [9], существенный объем мио-карда, кровоснабжаемого ИОА [10], отсутствие коро-нарного анамнеза [11] и высокие пиковые значения маркеров некроза миокарда [12].

Таким образом, разумно предположить, что упо-мянутые выше маркеры тяжелой ишемии обладают

различной клинической и соответственно прогности-ческой значимостью, а значит, должны учитываться в совокупности в рамках единой шкалы. В рамках настоящей статьи мы хотели бы изучить влияние тя-жести ишемии, оцененной с помощью эмпирически созданной шкалы, учитывающей указанные ранее факторы, на ближайший и отдаленный прогноз у па-циентов, развивших no-reflow в ходе выполнения экс-тренного ЧКВ.

Цель: создать шкалу оценки тяжести ишемиче-ского повреждения миокарда и изучить влияние со-путствующей ишемии на прогноз ИМ, осложненного развитием no-reflow в ходе ЧКВ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование пациен-тов с ИМ, развивших no-reflow в ходе выполнения экстренного ЧКВ. В исследовании проанализиро-ван прогноз в двух когортах пациентов: имеющих и не имеющих оценочное тяжелое ишемическое по-вреждение миокарда до проведения ЧКВ и развития no-reflow. С целью выделения когорты пациентов, имеющих тяжелое ишемическое повреждение мио-карда на момент выполнения ЧКВ, использована оригинальная шкала. Предлагаемая шкала создана эмпирически и включает параметры, которые, по данным литературы и согласно нашим представле-ниям, характеризуют тяжесть ишемии наиболее пол-но. Каждому параметру назначен балл в зависимости

Таблица 1

Шкала оценки тяжести ишемического повреждения миокарда

Показатель	Балл
Значительный объем миокарда в зоне риска — инфаркт-ответственное поражение в стволе левой КА или проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии	2
Существенное общее время ишемии — >12 ч	1
Стойкая окклюзия ИОА до ЧКВ — кровоток 0-1 степени по TFG [14, 15]	1
Слабо выраженные коллатерали к ИОА — 0-1 степени по классификации Rentrop [15]	1

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, КА — коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TFG — TIMI flow grade, TIMI — Thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа).

от его значимости. Когорта пациентов с оцененным тяжелым ишемическим повреждением выделена по итогу сложения баллов и превышению эмпирически выбранного порогового значения.

Участники исследования, анализируемые показатели и исходы. В исследование включили пациентов, последовательно поступивших с начала 2013г по конец 2020г. Критерии включения были: 1) поступление с диагнозом ИМ 1 типа; 2) выполнение экстренного ЧКВ; 3) развитие феномена no-reflow в ходе выполнения ЧКВ; 4) время от момента начала ангинозного статуса до выполнения ЧКВ (общее время ишемии) <48 ч.

Диагноз ИМ 1 типа ставился на основании универсального определения ИМ [13]. Выполнение ЧКВ подразумевало успешную имплантацию стента в ИОА с восстановлением проходимости ее эпикардальной части [14]: остаточный стеноз <50%, исключены окклюдированная диссекция, перфорация, стойкий спазм или наличие крупного тромбоза в просвете артерии.

Феномен no-reflow диагностировали на основании наличия одного из критериев, отраженных в рекомендациях Европейского общества кардиологов [14]: кровоток после ЧКВ в ИОА <3 степени по TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, исследовательская группа) flow grade (TFG) [14, 15]; перфузия миокарда после ЧКВ <2 степени по Myocardial blush grade (MBG) [14, 15] или резольвация сегмента ST на электрокардиограмме <70% в течение 60-90 мин после ЧКВ. В исследование не включались пациенты, имевшие исходное ограничение перфузии миокарда вследствие наличия кардиогенного шока, развившегося до проведения ЧКВ.

В ходе проведения исследования оценивались различные исходы. На этапе госпитализации отмечали: 1) развитие летального исхода в 1 сут. после госпитализации; 2) развитие летального исхода в течение госпитализации; 3) Q-образующий ИМ по результатам анализа электрокардиограмм в ходе госпитализации; 4) показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) при выписке. С помощью ЭхоКГ оценивали фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по Simpson [5], конечно-систолический объем и конечно-диастолические объ-

ем ЛЖ. В течение отдаленного периода наблюдения отслеживали летальные исходы.

С целью предотвращения искажения (смещения, "bias") результатов исследования контролировались различные потенциальные вмешивающиеся факторы (конфаундеры, confounder). Оценивали наиболее значимые демографические, анамнестические, клинические, ангиографические, лечебные и лабораторные показатели.

Под общим временем ишемии понимали время, прошедшее от начала ангинозного статуса до восстановления просвета ИОА в ходе ЧКВ. Для проведения тромболитической терапии использовались проурокиназа рекомбинантная (89% случаев), а также стафилокиназа рекомбинантная (8%) и альтеплаза (3%).

При проведении селективной коронароангиографии, среди прочих параметров, отмечали наличие выраженного тромбоза ИОА — 4 или 5 баллов по TIMI thrombus grade (TTG) [14, 15] и слабо развитые коллатерали к ИОА — 0 и 1 степень по классификации Rentrop [15]. Для идентификации эктазии использовали определение Swaye PS, et al., согласно которому эктазией считали любое расширение коронарной артерии (КА), превышающее диаметр прилежащего неизмененного сегмента КА в $\geq 1,5$ раза [16]. Для количественной оценки состояния КА использовали шкалу SYNTAX Score (SS) [5].

В ходе ЧКВ использовали два вида блокаторов P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Под условно "слабым" понимали клопидогрел, под "сильным" — тикагрелор. Из Пб/Ша блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов применялся препарат эптифибатид. Техника интракоронарного введения в случае изосорбида динитрата подразумевала медленное введение 100 мкг препарата селективно через направляющий катетер. В случае верапамила гидрохлорида медленное введение 200 мкг препарата суперселективно (в дистальный сегмент ИОА) через микрокатетер, баллонный или аспирационный катетеры. Для контрастирования использовался неионный низкоосмолярный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат "Йогексол-350" с содержанием йода 350 мг/мл. Отдельно оценивали отношение объема (мл) использованного контрастного вещества к измеренной при поступлении скорости

Таблица 2

Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по потенциальным конфаундерам

Показатель	До сопоставления				После сопоставления					
	Общая выборка (n=219)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=175)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=44)	r-value (для групп)	Абсолют- ная SMD	Общая выборка (n=105)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=75)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=30)	r-value (для групп)	Абсолют- ная SMD
Возраст, лет	65 [57; 72]	65 [57; 72]	64 [58; 72]	0,86	0,011	65 [58; 72]	65 [57; 72]	63 [58; 67]	0,67	0,025
Пол				0,44	0,126				0,65	0,076
Женщин	69 (32)	53 (30)	16 (36)			35 (33)	24 (32)	11 (37)		
Мужчин	150 (68)	122 (70)	28 (64)			70 (67)	51 (68)	19 (63)		
Артериальная гипертензия	170 (78)	134 (77)	36 (82)	0,46	0,136	80 (76)	57 (76)	23 (77)	0,94	0,043
Сахарный диабет	60 (27)	45 (26)	15 (34)	0,27	0,177	29 (28)	21 (28)	8 (27)	0,89	0,056
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	67 (31)	55 (31)	12 (27)	0,59	0,093	27 (26)	19 (25)	8 (27)	0,89	0,112
ИМ в анамнезе	40 (18)	36 (21)	4 (9)	0,078	0,399	15 (14)	11 (15)	4 (13)	>0,99	0,052
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	21 (9,6)	17 (9,7)	4 (9)	>0,99	0,022	10 (9,5)	7 (9,3)	3 (10)	>0,99	0,006
Фибрилляция или трепетание предсердий	31 (14)	28 (16)	3 (6,8)	0,12	0,364	13 (12)	10 (13)	3 (10)	0,75	0,033
Хроническая обструктивная болезнь легких	25 (11)	21 (12)	4 (9)	0,59	0,101	8 (7,6)	5 (6,7)	3 (10)	0,69	0,070
ИМnST	197 (90)	153 (87)	44 (100)	0,009	0,424	105 (100)	75 (100)	30 (100)	—	0,000
Острая сердечная недостаточность 3 класса	7 (3,2)	2 (1,1)	5 (11)	0,004	0,322	3 (2,9)	2 (2,7)	1 (3,3)	>0,99	0,026
Острая сердечная недостаточность 4 класса	26 (12)	19 (11)	7 (16)	0,35	0,138	12 (11)	8 (11)	4 (13)	0,74	0,009
Системная тромболитическая терапия	74 (34)	55 (31)	19 (43)	0,14	0,237	39 (37)	26 (35)	13 (43)	0,41	0,125
Гемоглобин, г/л	143 [135; 155]	143 [135; 156]	143 [137; 153]	0,92	0,023	142 [135; 152]	142 [135; 153]	143 [136; 150]	0,95	0,037
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73 [55; 85]	73 [55; 85]	72 [56; 79]	0,68	0,036	73 [54; 84]	73 [54; 84]	72 [58; 80]	0,84	0,047
Глюкоза, ммоль/л	8,7 [7; 11,0]	8,6 [7,0; 10,5]	9,1 [7,5; 12,9]	0,16	0,118	8,7 [7,2; 10,9]	8,8 [7,3; 10,4]	8,2 [7,2; 11,6]	0,81	0,037
Нейтрофилы, 10 ⁹ ед./л	5,10 [4,15; 6,30]	5,10 [4,10; 6,30]	4,90 [4,30; 6,73]	0,85	0,129	5,00 [4,00; 6,10]	5,10 [4,00; 6,20]	4,75 [4,30; 5,83]	0,76	0,011
Сердечный тропонин I, нг/мл	0,6 [0,1; 5,0]	0,6 [0,1; 6,0]	0,6 [0,1; 4,3]	0,54	0,202	0,6 [0,1; 3,9]	0,6 [0,1; 4,1]	0,5 [0,1; 3,1]	0,70	0,089
SYNTAX Score, баллы	16 [10; 22]	14 [9; 21]	22 [20; 26]	<0,001	0,950	20 [14; 25]	18 [13; 26]	21 [16; 22]	0,44	0,092
Протяженность поражения в ИОА, мм	30 [26; 51]	30 [26; 51]	33 [28; 48]	0,65	0,033	36 [28; 52]	40 [28; 52]	36 [28; 53]	0,96	0,023
Эктазии ИОА	9 (4,1)	7 (4,0)	2 (4,5)	>0,99	0,026	5 (4,8)	4 (5,3)	1 (3,3)	>0,99	0,064
TTG в ИОА 4-5 степени	163 (74)	127 (73)	36 (82)	0,21	0,240	90 (86)	65 (87)	25 (83)	0,76	0,004
Предилатация ИОА	179 (82)	140 (80)	39 (89)	0,19	0,272	90 (86)	64 (85)	26 (87)	>0,99	0,068
Постдилатация ИОА "баллоном высокого давления"	34 (16)	28 (16)	6 (14)	0,70	0,069	17 (16)	12 (16)	5 (17)	>0,99	0,015
Мануальная вакуумная тромбаспирация	50 (23)	37 (21)	13 (30)	0,24	0,184	26 (25)	17 (23)	9 (30)	0,43	0,048
Внутриартериальная баллонная ангиопластика	16 (7,3)	11 (6,3)	5 (11)	0,33	0,160	9 (8,6)	6 (8,0)	3 (10)	0,71	0,005
Интракоронарное введение изособита динитрата	91 (42)	68 (39)	23 (52)	0,11	0,269	52 (50)	37 (49)	15 (50)	0,95	0,050
Интракоронарное введение верапамил гидрохлорида	46 (21)	38 (22)	8 (18)	0,61	0,092	22 (21)	16 (21)	6 (20)	0,88	0,086
ИВ/Ила блокатор гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов	7 (3,2)	6 (3,4)	1 (2,3)	>0,99	0,078	2 (1,9)	2 (2,7)	0 (0)	>0,99	0,090

Таблица 2. Продолжение

Показатель	До сопоставления			После сопоставления			r-value (для групп)	Абсолютная SMD
	Общая выборка (n=219)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=175)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=44)	Общая выборка (n=105)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=75)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=30)		
"Сильный" блокатор P2Y ₁₂ рецепторов тромбоцитов	42 (19)	35 (20)	7 (16)	23 (22)	16 (21)	7 (23)	0,54	0,112
Использование стента с антипролиферативным покрытием	47 (21)	33 (19)	14 (32)	29 (28)	19 (25)	10 (33)	0,061	0,278
Имплантация стента с давлением, превышающим RBP	46 (21)	36 (21)	10 (23)	22 (21)	15 (20)	7 (23)	0,75	0,051
Имплантация ≥3 стентов	33 (15)	28 (16)	5 (11)	13 (12)	9 (12)	4 (13)	0,44	0,146
Проведение ЧКВ более, чем на одной КА	10 (4,6)	8 (4,6)	2 (4,5)	5 (4,8)	3 (4,0)	2 (6,7)	>0,99	0,001
Отношение объема контрастного вещества к СКФ >3,0	73 (33)	52 (30)	21 (48)	38 (36)	27 (36)	11 (37)	0,023	0,361

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей — n (%) или медианы и интерквартильного интервала — Me [Q1; Q3].

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ИМ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RBP — rated burst pressure, расчетное давление разрыва, SMD — standardized mean difference, стандартизованная разность средних, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа), TTG — TIMI thrombus grade.

клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI (мл/мин/1,73 м²) >3,0 [17]. Среди стентов с антипролиферативным покрытием использовались системы с зотаралимусом и эверолимусом в составе. Расчетное давление разрыва (rated burst pressure, RBP) для использованных типов стентов было равным 16 атм.

Среди лабораторных показателей анализировали тесты, доступные на момент поступления в катетеризационную лабораторию.

Также отмечали формирование острой сердечной недостаточности III (отек легких) или IV (кардиогенный шок) класса по Killip [5] в ходе проведения ЧКВ или послеоперационном периоде.

Указанные выше данные были взяты из различных источников. Ангиографические показатели и аспекты проведенного ЧКВ были получены путем анализа ангиографических снимков и операционных заключений. Демографические, анамнестические, клинические и лабораторные параметры были извлечены из единой внутрибольничной базы данных пациентов с острым коронарным синдромом и верифицированы с помощью историй болезни. Отдаленные исходы были отслежены посредством телефонных контактов.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Описание использованной шкалы. Для оценки тяжести ишемического повреждения миокарда использовалась оригинальная шкала. Предлагаемая шкала была создана эмпирически и включала параметры, которые по данным литературы являлись предикторами и маркерами тяжелого ишемического повреждения [5, 8-10]. Каждому параметру был назначен балл в зависимости от его значимости. Пациента относили к когорте оцененного тяжелого ишемического повреждения при сумме баллов ≥4. Данное значение также было выбрано эмпирически. Несмотря на литературные данные, ряд показателей не был включен в модель (подробная информация приведена в разделе Обсуждение). Отобранные параметры и присвоенные им баллы представлены в таблице 1.

Статистический анализ. Объем выборки определен количеством пациентов, соответствовавших критериям включения/исключения, за указанный период набора испытуемых в исследование. При этом оценка мощности по Kelsey показала, что при мощности равной 80%, уровне ошибки первого рода 0,05, соотношении групп "без тяжелого ишемического поражения" и "с тяжелым ишемическим поражением" 4 к 1, ожидаемой частоте отдаленных летальных исходов в группе без тяжелой ишемии 25% [1-4], объем выборки в исследовании достаточен для детекции отношения шансов смерти между группами >3, а отношения рисков >2.

Таблица 3

Исходы и оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти

Показатель	До сопоставления				После сопоставления				p-value (для групп)	
	Общая выборка (n=219)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=175)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=44)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=75)	Общая выборка (n=105)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=75)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=30)	r-value (для групп)		
TFG после ЧКВ 2-3 степени	169 (77)	143 (82)	26 (59)	61 (81)	80 (76)	19 (63)	19 (63)	0,001	0,050	
MBG после ЧКВ 2-3 степени	128 (58)	108 (62)	20 (45)	42 (56)	57 (54)	15 (50)	15 (50)	0,050	0,58	
Резолюция сегмента ST после ЧКВ по данным ЭКГ	122 (56)	105 (60)	17 (39)	46 (61)	61 (58)	15 (50)	15 (50)	0,011	0,29	
Q-образующий ИМ	204 (93)	161 (92)	43 (98)	75 (100)	105 (100)	30 (100)	30 (100)	0,31	—	
Фракция выброса ЛЖ, %	46 [41; 49]	47 [41; 50]	41 [38; 43]	47 [42; 50]	46 [41; 48]	41 [39; 45]	41 [39; 45]	<0,001	<0,001	
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	59 [46; 79]	56 [42; 76]	71 [54; 92]	54 [40; 76]	61 [43; 83]	71 [56; 89]	71 [56; 89]	<0,001	0,008	
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	108 [88; 145]	105 [88; 143]	116 [95; 158]	103 [81; 135]	105 [88; 145]	116 [98; 155]	116 [98; 155]	0,12	0,12	
Смерть в 1-й день	19 (8,7)	11 (6,3)	8 (18,2)	5 (6,7)	9 (8,6)	4 (13,3)	4 (13,3)	0,03	0,27	
Смерть на госпитальном этапе	31 (14,2)	17 (9,7)	14 (31,8)	6 (8,0)	15 (14,3)	9 (30,0)	9 (30,0)	<0,001	0,010	
Оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти на госпитальном этапе										
Полностью скорректированная логистическая регрессия	3,55 (1,21-10,36)								0,02	
Логистическая регрессия с двойной надежной корректировкой					4,93 (1,60-16,27)					0,006
Условная логистическая регрессия					4,86 (1,42-16,62)					0,01
Логистическая регрессия смешанных эффектов					4,93 (1,60-16,71)					0,006
Оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти в отделенном периоде наблюдения										
Модель пропорциональных рисков Кокса	8,71 (3,74-20,24)								<0,001	<0,001
Модель пропорциональных рисков Кокса после IPW	2,94 (1,60-5,39), p-value<0,001				4,15 (1,87-9,20)					

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей — n (%), медианы и интерквартильного интервала — Me [Q1; Q3], отношения шансов и 95% доверительного интервала или отношения рисков и 95% доверительного интервала.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, IPW — inverse probability weighting, обратное вероятностное взвешивание, MBG — myocardial blush grade, TFG — TIMI flow grade, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа).

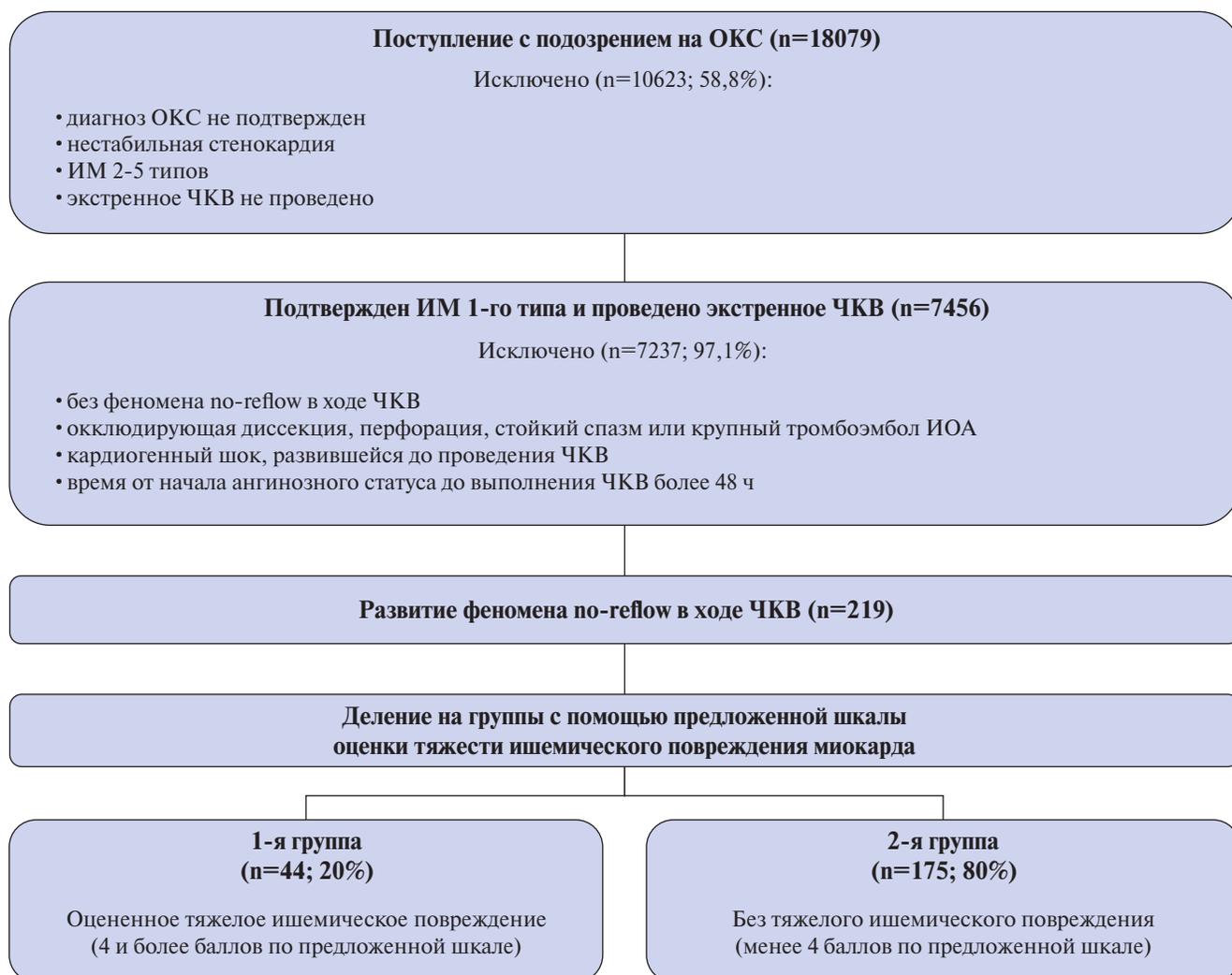


Рис. 1. Блок-схема включения пациентов в исследование.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

В данных присутствовали пропуски значений, тип пропуска данных — "случайные пропуски" (missing at random, MAR). Для обработки пропусков использовался многомерный способ заполнения пропущенных данных с помощью цепных уравнений (multivariate imputation via chained equations, MICE) с использованием деревьев классификации и регрессии (classification and regression trees) [18].

При статистическом анализе для определения характера распределения использован критерий Лиллиефорса. Учитывая характер распределения, для оценки статистической значимости различий количественных данных использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных данных использовался критерий хи-квадрат, критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера (в зависимости от ожидаемой частоты событий). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медиан и интерквар-

тильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей (n (%)).

Для коррекции искажения (смещения) результатов вследствие влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров) был рассчитан "индекс соответствия" (propensity score), на основе которого было проведено сопоставление групп сравнения (propensity score matching) с помощью метода "ближайшего соседа", без замещения, параметром caliper равным 2,0 и целевым соотношением групп 3 к 1 [19]. Критерием успешного сопоставления была абсолютная стандартизованная разность средних (standardized mean difference, SMD) для параметров, на основе которых сопоставление было проведено, 0,2 и менее.

Для подтверждения "надежности" полученных результатов был проведен дополнительный анализ чувствительности с помощью метода обратного вероятностного взвешивания (inverse probability weighting, IPW) с расчетом стабилизированных взвешенных значений

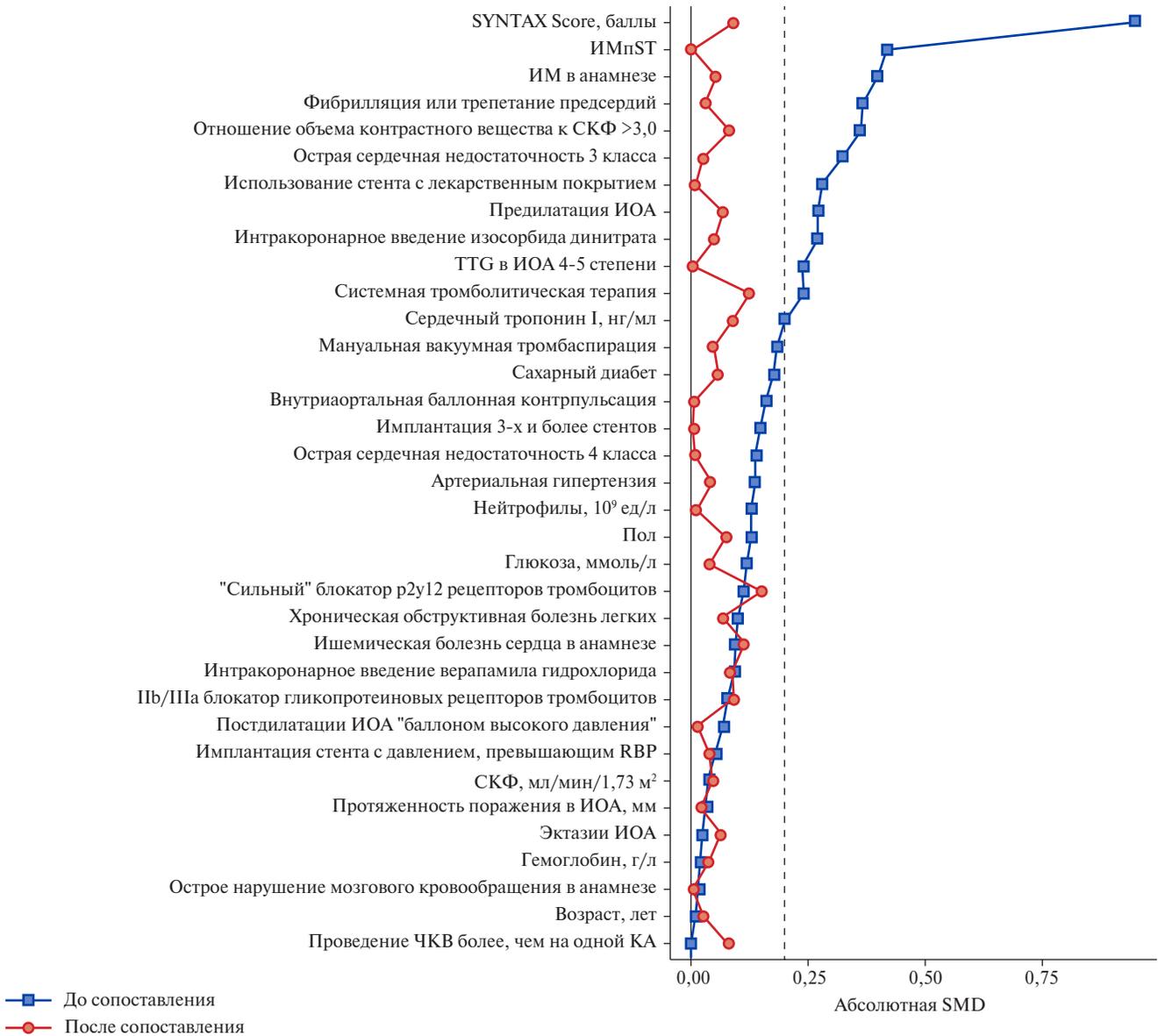


Рис. 2. Значения абсолютной SMD для потенциальных конфаундеров до и после сопоставления.

Примечание: с целью коррекции искажения результатов вследствие воздействия конфаундеров для каждого параметра был рассчитан propensity score, с помощью которого было произведено сопоставление групп. Критерием успешного сопоставления была абсолютная SMD для сопоставляемых параметров — 0,2 и менее. После сопоставления все потенциальные конфаундеры оказались сбалансированы.

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RBP — rated burst pressure, расчетное давление разрыва, SMD — standardized mean difference, стандартизованная разность средних, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа), TTG — TIMI thrombus grade.

[20]. Для измерения "эффекта воздействия" (treatment effect) изучаемого фактора на прогноз и расчета отношения шансов развития неблагоприятного исхода с робастными (надежными) доверительными интервалами использовали полностью скорректированную логистическую регрессию (fully adjustment logistic regression), условную логистическую регрессию (conditional logistic regression), логистическую регрессию с двойной надежной корректировкой (doubly robust adjustment logistic regression) и логистическую регрессию смешанных эффектов (mixed effect logistic regression) [21].

При анализе смертельных исходов в отдаленном периоде наблюдения использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Для проверки условий применения модели анализировали остатки Шёнфельда.

С целью анализа выживаемости во времени строились кривые Каплана-Мейера, для сравнения которых применялся лог-ранговый критерий.

Статистическая обработка проводилась в среде программирования Rstudio (Posit Software, США, версия 2023.06.1+524). Использовались библиотеки: dlookr, dplyr, finalfit, flextable, ggplot2, ggpubr, ggstatsplot,

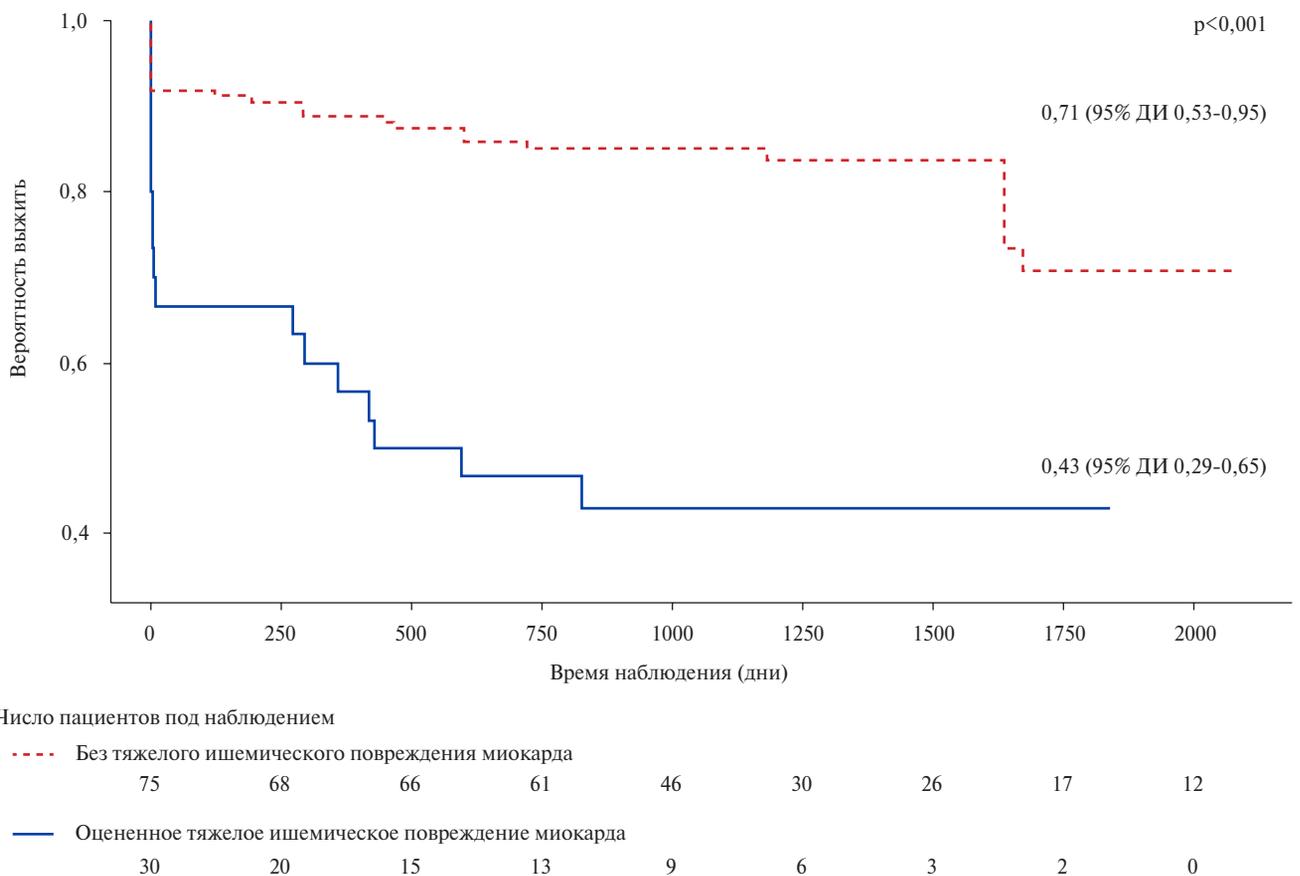


Рис. 3. Сравнение кривых выживаемости в сопоставленных группах.

Примечание: кривые функций выживаемости для сопоставленных групп пациентов с и без оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда. Сравнение кривых демонстрирует, что пациенты с тяжелой ишемией имеют статистически значимо меньшую вероятность выжить по сравнению с пациентами без тяжелого ишемического повреждения. Сравнение проведено с помощью лог-рангового критерия.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ggstatsplot, gtsummary, lme4, lmerTest, logistf, MatchIt, mice, naniar, reporter, sandwich, sjPlot, stringr, survival, survminer, tibble.

Результаты

Согласно критериям включения/невключения, из 18079 пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, отобрали 7456 (41,2%) больных с ИМ 1 типа и экстренным ЧКВ. Из них выделили 219 (2,9%) пациентов, развивших феномен no-reflow в ходе выполнения экстренного ЧКВ. Медиана возраста испытуемых составила 65,0 [56,7; 72,0] лет, 150 (68%) мужчин/69 (32%) женщин.

В группе из 219 отобранных для исследования пациентов пропущенные данные были отмечены в следующих показателях: нейтрофилы (пропущено 23,7% значений), конечно-систолический объем ЛЖ (23,7%), конечно-диастолический объем ЛЖ (23,3%), сердечный тропонин I (19,6%), фракция выброса (16,4%), резольюция сегмента ST (11,4%), МВГ (10,5%), гемоглобин (9,6%), глюкоза (8,7%), СКФ (6,0%), отношение объема контрастного веще-

ства к СКФ $>3,0$ (6,0%), протяженность поражения (0,9%). Пропуски были импутированы.

Согласно представленной ранее классификации и критериям включения/исключения было выделено две группы сравнения. В 1 группу вошли 44 пациента (20%), имевших оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда к моменту проведения ЧКВ, 2 группу составили 175 (80%) пациентов без тяжелого ишемического повреждения. Блок-схема включения и деления на группы представлена на рисунке 1.

Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по потенциальным конфаундерам представлено в таблице 2. До сопоставления группы различались по доле пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и отношением объема контрастного вещества к СКФ $>3,0$, частоте развития острой сердечной недостаточности III класса и величине SS ($p < 0,05$). После сопоставления групп по потенциальным конфаундерам было отобрано 105 больных: 30 (29%) пациентов, имевших оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда к моменту проведения ЧКВ, и 75 (71%) пациентов без исходного ишемического

повреждения. Сопоставленные группы не имели статистически значимых различий по анализируемым показателям (табл. 2). Абсолютные значения SMD для потенциальных конфаундеров до и после сопоставления представлены на рисунке 2.

Медиана наблюдения составила 979 [743; 1318] дней с момента проведения ЧКВ.

На этапе госпитализации смерть наступила в 31 случае (14,2% из 219 включенных в исследование). Причины смерти на госпитальном этапе были следующие: кардиогенный шок у 21 больного (68% от 31 умершего), механические осложнения ИМ у 6 (19%), острая левожелудочковая недостаточность у 2 (7%), фибрилляция желудочков у 1 (3%), тромбоэмболические осложнения у 1 (3%).

После выписки и до окончания периода наблюдения зарегистрировано еще 36 случаев смерти (16,4% из 219 включенных в исследование). У 16 из них (44% от 36 умерших на данном этапе) причиной смерти стала декомпенсация хронической сердечной недостаточности, у 5 (14%) — повторный ИМ, у 3 (8%) — ургентная аритмия, у 3 (8%) — ишемический инсульт, у 2 (6%) — новая коронавирусная инфекция, у 2 (6%) — желудочно-кишечное кровотечение, у 1 (3%) — тромбоэмболические осложнения, у 4 (11%) причина смерти неизвестна.

Всего в течение периода наблюдения скончались 67 (30,6%) пациентов.

Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по анализируемым исходам до и после сопоставления, а также оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти представлены в таблице 3. По результатам сопоставления групп выявлено, что пациенты с оцененным тяжелым ишемическим повреждением миокарда имеют худшие показатели функции ЛЖ по данным ЭхоКГ на момент выписки из стационара, а также более высокую частоту смерти в раннем и отдаленном периодах наблюдения. Анализ "эффекта воздействия" показал, что в зависимости от метода расчета отношение шансов смерти на госпитальном этапе наблюдения находится в диапазоне от 3,55 до 4,93, в отдаленном периоде наблюдения от 2,94 до 8,71 (табл. 3).

Сравнение кривых выживаемости в сопоставленных группах также показало, что пациенты с оцененным тяжелым ишемическим повреждением миокарда имеют существенно меньшую вероятность выжить (0,43) по сравнению с пациентами без тяжелой ишемии (0,71), $p < 0,001$ (рис. 3).

Обсуждение

Обсуждение ключевых результатов

В ходе проведенного исследования оценено влияние тяжести ишемического повреждения сердечной мышцы на прогноз у пациентов с ИМ, осложнен-

ном развитием феномена no-reflow в ходе выполнения ЧКВ. Для отбора пациентов, имеющих тяжелое ишемическое повреждение миокарда, использовалась оригинальная шкала, предложенная авторами на основании анализа литературы. Установлено, что пациенты с оцененным тяжелым ишемическим повреждением миокарда имеют худшие показатели систолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ на момент первичной госпитализации и имеют больший риск смерти как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения.

Интерпретация результатов

К развитию no-reflow при выполнении ЧКВ у пациентов с ИМ могут приводить несколько патогенетических механизмов. Известно, что во многих случаях развитие no-reflow при ИМ связано с микроэмболией элементами тромба или атеросклеротической бляшки вследствие агрессивного воздействия на поражение ИОА в ходе ЧКВ [2, 15, 22]. Течение определенных заболеваний (например, сахарного диабета и артериальной гипертензии) ассоциировано с наличием персистирующей эндотелиальной дисфункции, что повышает риск развития no-reflow и усугубляет его течение [2, 15, 22]. Некоторые же пациенты, по данным литературы, могут иметь выраженную коронарную микрососудистую обструкцию по причине развития тяжелого ишемического повреждения миокарда еще до момента выполнения ЧКВ. У подобных больных обструкция микрососудистого русла будет происходить преимущественно экстравазально, вследствие разрушения кардиомиоцитов, нарастания интерстициального отека и прогрессирования миокардиальной гематомы [2, 15, 22]. При этом важно отметить, что у одного пациента указанные механизмы могут сочетаться и иметь различную выраженность [15, 22, 23].

Согласно текущим клиническим рекомендациям, выполнение ЧКВ при ИМ в большинстве случаев обоснованно в пределах 48-ч реперфузионного окна [5]. Однако описаны случаи, когда ЧКВ, выполненное в допустимые рекомендациями сроки, существенно ухудшало течение и прогноз ИМ из-за развития выраженного no-reflow вследствие сочетания периоперационной дистальной микроэмболии с исходным тяжелым ишемическим повреждением миокарда [6]. При этом четких и комплексных критериев выявления пациентов с тяжелой ишемией ранее сформировано не было.

В настоящей работе мы попытались формализовать и структурировать процесс выделения пациентов с тяжелым ишемическим повреждением. Нами была использована оригинальная эмпирическая шкала оценки тяжести ишемического повреждения миокарда, в рамках которой были объединены несколько наиболее важных, на наш взгляд, маркеров ишемии. Согласно анализу данных литературы "зна-

чительный объем миокарда в зоне ИОА" был выбран как показатель, имеющий наибольший прогностический вес [10, 24]. Также, в силу литературных данных, высокой клинической значимости и хорошей воспроизводимости нами были отобраны: "большое время боль-реперфузия" [5], наличие стойкой окклюзии ИОА к моменту ЧКВ [11] и слабо выраженные коллатерали к ИОА [9].

Среди других известных показателей, ассоциированных с тяжелым ишемическим повреждением, нами не учитывались уровень маркеров некроза миокарда (например, наиболее распространенных сердечных тропонинов I и T) и факт отсутствия ишемической болезни сердца в анамнезе. Маркеры некроза миокарда не анализировались в силу характерного для них феномена "вымывания" (wash-out phenomenon), когда их уровень сохраняется относительно низким у пациентов с тяжелой ишемией, но полной окклюзией ИОА и возрастает до "истинных" значений уже только после восстановления просвета ИОА в ходе ЧКВ [12, 25]. Коронарный анамнез не был включен в модель из-за низкой специфичности и прогностической значимости [11].

Роль указанных выше показателей как маркеров тяжести ишемии и их влияние на прогноз по отдельности известны [5, 9-11, 15, 22]. Нами же предпринята попытка объединить наиболее значимые параметры в рамках одной шкалы, отсепарировать группу пациентов, имеющих наиболее тяжелое ишемическое повреждение и проанализировать ее. Согласно полученным результатам данный подход следует считать успешным. В ходе исследования показано, что пациенты, развившие no-reflow на фоне исходно тяжелого ишемического поражения, имеют значительно худший прогноз, по сравнению с больными, у которых тяжелая ишемия не была компонентом патогенеза no-reflow (табл. 2, рис. 3).

Дизайн проведенного исследования не подразумевал анализа оперативной стратегии у пациентов с выраженным ишемическим повреждением сердечной мышцы, хотя вопрос выбора тактики реперфузии закономерно следует из результатов проведенной работы и является очень важным. В связи с этим нам представляется разумным обозначить необходимость проведения проспективного клинического исследования, направленного на изучение оптимальной стратегии ЧКВ и медикаментозной поддержки у пациентов, имеющих оценочное тяжелое ишемическое повреждение миокарда к моменту поступления в операционную (отказ от проведения ЧКВ, использование методов механической поддержки кровообращения и превентивное назначение Пв/Ша блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов).

Обобщаемость (внешняя валидность)

С одной стороны, отобранная для исследования выборка пациентов представляется достаточно ре-

презентативной больным с no-reflow и ИМ из реальной клинической практики. Данное утверждение подтверждается следующими фактами: 1) набор пациентов производился в крупном лечебном учреждении с большим стажем работы и значительным количеством пролеченных больных; 2) медикаментозная терапия и стратегия ЧКВ у включенных в исследование пациентов во многом соответствовали стандартам лечения и клиническим рекомендациям, актуальным на момент поступления больного; 3) значения основных характеристик включенных в исследование пациентов (табл. 2) соответствовали таковым в реальной клинической практике по данным литературы [1, 2, 23]. С другой стороны, обозначенные ниже ограничения исследования в определенной степени лимитируют возможность экстраполяции результатов работы.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Согласно критериям, было включено 219 пациентов, что составило всего 2,9% от всех потенциально доступных пациентов с ИМ и ЧКВ. Малую долю пациентов с no-reflow можно объяснить ретроспективным характером исследования. Отбор пациентов производился с помощью базы данных с последующей верификацией по ангиографии. В реальной клинической практике существует некоторая гиподиагностика no-reflow, когда врачи отмечают развитие данного осложнения преимущественно у пациентов с TFG 0-1 степени, игнорируя TFG 2 степени и другие критерии no-reflow (MBG и резолюция сегмента ST) [1, 2, 22]. По всей видимости, данный факт стал причиной отбора в исследование пациентов с более выраженным и стойким no-reflow.

Малая доля пациентов с имплантацией стента с антипролиферативным покрытием (21%), использованием "сильных" блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (19%), а также применением Пв/Ша блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (3%), объясняется тем, что в исследование были включены пациенты, начиная с 2013г. Очевидно, что в течение последних 10 лет клиническая практика и спектр доступных препаратов и инструментов существенно изменились. Для контроля конфаундеров и коррекции подобного несоответствия актуальным стандартам, было применено сопоставление групп сравнения по основным показателям.

В анализируемых данных присутствовало некоторое количество пропущенных значений среди лабораторных показателей, результатов ЭхоКГ, шкалы MBG и оценки резолюции сегмента ST. Однако отметим, что доля пропущенных значений была невелика, что позволило корректно обработать пропуски с помощью современного метода импутации данных. Также стоит подчеркнуть, что у всех пациентов, имеющих пропуски в MBG и оценке резолюции сегмента

ST, значение TFG было 2 степени и меньше. То есть подобные пациенты были включены в исследование корректно и согласно критериям включения.

Предлагаемая шкала нуждается в дальнейшей валидации. Для подтверждения роли шкалы как предиктора смерти необходима внешняя валидация на независимой выборке (предпочтительно многоцентровой). Для подтверждения ассоциации между шкалой и тяжестью ишемического повреждения необходима перекрестная валидация с точными методами диагностики, непосредственно визуализирующими ишемию миокарда.

Заключение

Предложена оригинальная шкала оценки тяжести ишемического повреждения сердечной мышцы при

ИМ, осложненном развитием феномена no-reflow в ходе выполнения ЧКВ. Шкала объединяет наиболее значимые показатели, связанные с ишемией миокарда. Установлено, что наличие сопутствующего тяжелого ишемического повреждения сердечной мышцы, оцененное с помощью предложенной шкалы, ассоциировано с худшей функцией ЛЖ и более высоким риском смерти на госпитальном этапе и в отдаленном периоде наблюдения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ciofani JL, Allahwala UK, Scarsini R, et al. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. *Future Cardiol.* 2021;17(2):383-97. doi:10.2217/fca-2020-0077.
- Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):787-805. doi:10.1093/cvr/cvz301.
- Prasad A, Gersh BJ, Mehran R, et al. Effect of ischemia duration and door-to-balloon time on myocardial perfusion in ST-segment elevation myocardial infarction: an analysis from HORIZONS-AMI trial (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(15):1966-74. doi:10.1016/j.jcin.2015.08.031.
- Gao N, Qi X, Dang Y, et al. Association between total ischemic time and in-hospital mortality after emergency PCI in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):80. doi:10.1186/s12872-022-02526-8.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Khalfallah M, Allaithy A, Maria DA. Impact of the total ischemia time on no-reflow phenomenon in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol.* 2022;26(5):382-7. doi:10.1512/AnatolJCardiol.2021.846.
- Frolov AA, Kuzmichev KV, Pochinka IG, et al. Effect of late culprit coronary artery revascularization on prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3796. (In Russ.) Фролов А.А., Кузьмичев К.В., Починка И.Г. и др. Влияние поздней реваскуляризации инфаркт-ответственной коронарной артерии на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(8):3796. doi:10.15829/1560-4071-2020-3796.
- Schamroth PN, Cohen T, Klempfner R, et al. Temporal trends in the pre-procedural TIMI flow grade among patients with ST-segment elevation myocardial infarction — From the ACSIS registry. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;36:100868. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100868.
- Ishibashi S, Sakakura K, Asada S, et al. Association of collateral flow with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2022;37(9):1496-505. doi:10.1007/s00380-022-02054-7.
- Khan KA, Kumar R, Shah JA, et al. Comparison of angiographic results and clinical outcomes of no-reflow after stenting in left anterior descending (LAD) versus non-LAD culprit STEMI. *SAGE Open Med.* 2022;10:20503121221088106. doi:10.1177/20503121221088106.
- Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, et al. Long-term evolution of premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1868-78. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1002.
- Khullar N, Buckley AJ, O'Connor C, et al. Peak troponin T in STEMI: a predictor of all-cause mortality and left ventricular function. *Open Heart.* 2022;9(1):e001863. doi:10.1136/openhrt-2021-001863.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Glob Heart.* 2018;13(4):305-38. doi:10.1016/j.gheart.2018.08.004.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1016/j.rec.2017.11.010.
- Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of coronary no-reflow phenomenon. *Int J Angiol.* 2021;30(1):15-21. doi:10.1055/s-0041-1725979.
- Willner NA, Ehrenberg S, Musallam A, et al. Coronary artery ectasia: prevalence, angiographic characteristics and clinical outcome. *Open Heart.* 2020;7(1):e001096. doi:10.1136/openhrt-2019-001096.
- van der Molen AJ, Reimer P, et al. Post-contrast acute kidney injury — Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2845-55. doi:10.1007/s00330-017-5246-5.
- Austin PC, White IR, Lee DS, et al. Missing data in clinical research: a tutorial on multiple imputation. *Can J Cardiol.* 2021;37(9):1322-31. doi:10.1016/j.cjca.2020.11.010.
- Zhao QY, Luo JC, Su Y, et al. Propensity score matching with R: conventional methods and new features. *Ann Transl Med.* 2021;9(9):812. doi:10.21037/atm-20-3998.
- Lee J, Little TD. A practical guide to propensity score analysis for applied clinical research. *Behav Res Ther.* 2017;98:76-90. doi:10.1016/j.brat.2017.01.005.
- Li X, Shen C. Doubly robust estimation of causal effect: upping the odds of getting the right answers. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(1):e006065. doi:10.1161/circoutcomes.119.006065.
- Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-reflow after primary percutaneous coronary intervention-current knowledge on pathophysiology, diagnosis, clinical impact and therapy. *J Clin Med.* 2023;12(17):5592. doi:10.3390/jcm12175592.
- Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, et al. Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(1):18-27. (In Russ.) Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е. и др. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(1):18-27. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.
- Karwowski J, Gierlotka M, Gasior M, et al. Relationship between infarct artery location, acute total coronary occlusion, and mortality in STEMI and NSTEMI patients. *Poi Arch Intern Med.* 2017;127(6):401-11. doi:10.20452/pamw.4018.
- Chaulin AM. Cardiac Troponins metabolism: from biochemical mechanisms to clinical practice (literature review). *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10928. doi:10.3390/jms22201092.