Коротаева Е. С.¹, Королева Л. Ю.¹, Носов В. П.¹, Ковалева Г. В.², Кузьменко Е. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», региональный сосудистый центр № 2, Нижний Новгород, Россия

МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА СТЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ФОНЕ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз стента, двойная антитромбоцитарная терапия, многофакторное прогнозирование.

Ссылка для цитирования: Коротаева Е. С., Королева Л. Ю., Носов В. П., Ковалева Г. В., Кузьменко Е. А. Многофакторное прогнозирование развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология*. 2019;59(11):5–13.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить предикторы тромбоза стента (ТС) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 12 мес наблюдения с помощью построения логистической регрессионной модели с целью оптимизации реабилитации, вторичной профилактики ишемических осложнений в течение первого года после ОКС, а также персонализированного подхода к лечению. **Материалы и методы.** Использованы данные госпитального регистра, который содержит информацию обо всех ЧКВ, выполненных в РСЦ № 2 НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» с сентября 2016 г. по август 2018 г. (n=2378). Общая выборка участников исследования составила 183 пациента (146 мужчин, 37 женщин). Основную группу исследования составили 25 пациентов с определенным ТС, зарегистрированным по данным повторной коронарографии (КГ) за текущий период. Группу сравнения составили 158 пациентов с ОКС после ЧКВ без развившегося определенного ТС, по данным наблюдения в течение 12 мес. Все пациенты в госпитальном периоде и в течение года после выписки получали стандартную медикаментозную терапию по поводу ОКС согласно международным рекомендациям. Всем пациентам были проведены лабораторные методы исследования, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ. В целях определения прогностической роли предикторов в развитии ТС был проведен логистический регрессионный анализ. **Результаты.** Построена математическая модель многофакторного прогнозирования развития ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ. Модель включает следующие предикторы ТС: класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip >II; угрожающие жизни пароксизмальные тахикардии (фибрилляция предсердий и/или фибрилляция желудочков) как осложнения ОКС; фракция выброса левого желудочка $\leq 45\%$; диссекция коронарных артерий (КА); пристеночный тромбоз КА по классификации GRADE перед ЧКВ, подтвержденный результатами КГ. **Заключение.** Предложенная модель позволяет оценить риск развития ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ, а также повысить точность прогнозируемого события. Модель проста в использовании, может быть использована кардиологами на стационарном этапе. Данная модель позволяет персонализировать вторичную профилактику в течение первого года после ОКС, что будет способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности, частоты рецидивов инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и экстренной повторной реваскуляризации.

Korotaeva E. S.¹, Koroleva L. Y.¹, Nosov V. P.¹, Kovaleva G. V.², Kuzmenko E. A.²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

MULTIFACTORIAL PROGNOSTICATION OF THE DEVELOPMENT OF STENT THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION ON THE BACKGROUND OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY

Keywords: acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; stent thrombosis; dual antiplatelet therapy; multifactorial prognostication

For citation: Korotaeva E. S., Koroleva L. Y., Nosov V. P., Kovaleva G. V., Kuzmenko E. A. Multifactorial Prognostication of the Development of Stent Thrombosis in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention on the background of Dual Antiplatelet Therapy. *Kardiologiia*. 2019;59(11):5–13.

SUMMARY

Aim: to identify predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) for 12 months by creating a mathematical logistic regression model to optimize rehabilitation, secondary prevention of ischemic events in the first year after ACS, as well as a personalized approach to treatment. **Materials and methods.** The analysis used data from the hospital register, which contained information on all PCIs, performed in the Semashko hospital between September 2016 and August 2018 (2 378 patients). For this study we selected a sample of 183 ACS patients (146 men and 37 women) after PCI: 25 with definite stent thrombosis confirmed by repeated coronary angiography (CAG) (the main study group), and 158 without developing definite stent thrombosis (the comparison group) according to the observation for 12 months. All patients during hospitalization and 1 year after discharge received standard medical therapy ACS, according to international recommendations. Laboratory tests, electrocardiography (ECG), echocardiography, 24-hour ECG monitoring were performed for in patients. For determining predictors of the development of stent thrombosis we performed a logistic regression analysis. **Results.** A mathematical model of multifactorial prognostication of stent thrombosis in patients with ACS after PCI was created. The model included the following predictors: Killip class >II; life-threatening paroxysmal tachyarrhythmias (atrial fibrillation and/or ventricular fibrillation) as ACS complication of; left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$; CA dissection; CAG confirmed CA thrombosis before PCI. **Conclusion.** The proposed model in patients with ACS allows us to estimate the risk of stent thrombosis after PCI, as well as to improve the accuracy of the event prediction. The model is easy to use, can be applied by practicing cardiologists during hospitalization. This model allows us to personalize secondary prevention in the first year after ACS, and thus help to reduce cardiovascular mortality, incidence of recurrent myocardial infarctions, unstable angina, and emergency revascularization.

Information about the corresponding author: Korotaeva Elena S. – MD. E-mail: es.korotaeva@yandex.ru

Несмотря на значительные достижения в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС), такие как экстренная реваскуляризация целевого сосуда, вызвавшего ишемию миокарда, мощная сопроводительная двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) в течение первого года после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проблема ранних и поздних тромбозов коронарных стентов остается крайне актуальной.

Тромбоз стента (ТС) является редким, но очень грозным осложнением ЧКВ. Последствиями ТС могут стать инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия или внезапная сердечная смерть [1, 2]. По данным литературы, распространенность ТС составляет примерно 0,87–2,2% случаев [3]. Кроме того, наиболее часто ТС развивается в течение первого года после имплантации стента [4]. Важно отметить, что по своей патогенетической сути ОКС связан с более высокой частотой ТС после ЧКВ, чем после стентирования при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Поэтому выявление предикторов ТС именно у пациентов с ОКС – важная и чрезвычайно актуальная задача исследований в клинической практике.

В практическом здравоохранении в настоящий момент не существует единого взгляда на предикторы, которые могли бы отразить истинный риск ТС у пациента, перенесшего ОКС и ЧКВ. Именно поэтому установление совокупности прогностических факторов может способствовать оптимизации стратификации риска и улучшению результатов лечения пациентов, точно прогнозировать развитие ТС, а также улучшить вторичную профилактику ишемических осложнений.

Цель исследования: выявить основные предикторы ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ в течение 12 мес с помощью построения логистической регрессионной модели с целью оптимизации реабилитации, вторичной

профилактики ишемических осложнений в течение первого года после ОКС, а также персонифицированного подхода к лечению пациентов данной категории.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Для получения информации о распространенности ТС были использованы данные госпитального регистра всех пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» (ОКСпST) и «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» (ОКСбпST), которым было выполнено первичное ЧКВ со стентированием коронарных артерий – КА (n=2 378 пациентов) с сентября 2016 г. по август 2018 г.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, установленный диагноз ОКСпST или ОКСбпST; ОКСпST длительностью не более 24 ч; ОКСбпST (нестабильная стенокардия или ИМ с давностью клинических проявлений не более 48 ч и наличием ишемии по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и/или повышения уровня маркеров некроза миокарда); выполненная процедура первичного ЧКВ с установкой стента в инфарктсвязанную артерию (ИСА). Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; отказ пациента от участия в исследовании и/или невозможность связаться с ним; отказ или невозможность проведения коронарографии (КГ) и ЧКВ; обострение хронических заболеваний; психические заболевания; онкологические заболевания.

Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Основную группу исследования составили 22 пациента с определенным ТС, зарегистрированным по данным повторной КГ за текущий период. При наличии клинических проявлений повторной ишемии по результатам КГ за определенный ТС принимали отсутствие антеградного кровотока (TIMI 0) ниже стентированного сегмента или патологоанатомическое подтверждение ТС, согласно общепринятой классификации Academic Research Consortium (ARC) [6].

Группу сравнения (первоначально n=161) сформировали согласно строгому соблюдению всех требуемых правил формирования и проведения регистра в период с ноября 2016 г. по январь 2017 г.: непрерывное, без пропусков, включение всех пациентов, поступивших за указанный период времени в РСЦ № 2, т.е. единый однородный сбор данных всех пациентов, которые соответствовали критериям включения и исключения. Длительность периода наблюдения составила 1 год ($1,3 \pm 0,2$ года). Из 161 пациента группы сравнения за время наблюдения у 3 развился определенный ТС, поэтому группу сравнения (без ТС) составили 158 пациентов. Исключенные из группы сравнения 3 пациента вошли в состав основной группы (n=25) с определенным ТС. Все ТС были подтверждены с помощью проведения повторной КГ. Таким образом, распространенность случаев определенного ТС в РСЦ № 2 составила 1,1% (n=25), что совпадает с данными литературы [3]. В зависимости от времени развития ТС по классификации ARC [6] было зарегистрировано 4 (16%) случая острого ТС, 19 (76%) случаев подострого ТС и 2 (8%) случая позднего ТС.

Сравнительная клиническая характеристика всех пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Средний возраст больных в группах с ТС и без ТС составил $63 \pm 14,2$ и $60 \pm 10,3$ года соответственно. В обеих группах преобладали мужчины (68 и 81,6% соответственно; $p=0,19$). Среди факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в обеих группах преобладали артериальная гипертензия (92 и 91,8% соответственно; $p=0,74$), дислипидемия (84 и 72,8% соответственно; $p=0,34$), курение (40 и 58,2% соответственно; $p=0,14$), избыточная масса тела (36 и 43% соответственно; $p=0,66$) и ожирение (48 и 34,2% соответственно; $p=0,27$).

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. Однако пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа статистически значимо преобладали в основной группе ТС (40 и 19,6% соответственно; $p=0,04$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее $60 \text{ мл/мин/1,73 (м)}^2$ чаще регистрировалась в группе ТС (48 и 22,1% соответственно; $p=0,006$). Сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$ чаще наблюдалась в основной группе ТС (60 и 15% соответственно; $p<0,0001$). В структуре ОКС в основной группе статистически значимо преобладал ОКСпСТ по сравнению с группой без ТС (80 и 48,7% соответственно; $p=0,007$). После

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=183)

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=158)	p
Возраст, годы	$63 \pm 14,2$	$60 \pm 10,3$	0,19
Мужчины/женщины	17/8 (68/32)	129/29 (81,6/18,4)	0,19
Артериальная гипертензия	24 (92)	145 (91,8)	0,74
Дислипидемия	21 (84)	115 (72,8)	0,34
Курение	10 (40)	92 (58,2)	0,14
ИМТ, кг/ (м)^2	$29,7 \pm 4,6$	$28,6 \pm 4,7$	0,29
Избыточная масса тела ($25 < \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/ (м)}^2$)	9 (36)	68 (43)	0,66
Ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/ (м)}^2$)	12 (48)	54 (34,2)	0,27
Сахарный диабет 2-го типа	10 (40)	31 (19,6)	0,04
ХОБЛ	8 (32)	40 (25,3)	0,64
ИМ в анамнезе	7 (28)	45 (28,3)	0,85
ЧКВ в анамнезе	3 (12)	21 (13,3)	0,89
СКФ (СКД-ЕП) $< 60 \text{ мл/мин/1,73 (м)}^2$	12 (48)	35 (22,1)	0,006
ФВ ЛЖ, %	44 [40; 49]	53 [48; 56]	$< 0,001$
ФВ ЛЖ $\leq 45\%$	15 (60)	26 (16,5)	$< 0,0001$
Структура ОКС			
ОКСпСТ	20 (80)	77 (48,7)	0,007
ОКСбпСТ	5 (20)	81 (51,3)	0,007
Нестабильная стенокардия	2 (8)	43 (27,2)	0,045
ИМ с зубцом Q	15 (60)	60 (37,9)	0,06
ИМ без зубца Q	3 (12)	40 (25,3)	0,21
Повторный Q ИМ	3 (12)	8 (5,1)	0,18
Острая сердечная недостаточность по классификации Killip			
Killip I	10 (40)	98 (62)	0,06
Killip II	2 (8)	7 (4,4)	0,35
Killip III	6 (24)	6 (3,8)	0,001
Killip IV	5 (20)	4 (2,5)	0,003
Killip III–IV класс	11 (44)	10 (6,3)	$< 0,0001$
Фибрилляция желудочков	5 (20)	5 (3,2)	0,003
Пароксизм ФП в период госпитализации	8 (32)	13 (8,2)	0,002
Аритмии (ФП + фибрилляция желудочков)	13 (52)	18 (11,4)	0,0001

Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа больных (n, %), среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me) и квартилей [P 25; P 75]. ТС – тромбоз стента; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОКС – острый коронарный синдром; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ФП – фибрилляция предсердий.

верификации диагноза ИМ с зубцом Q в обеих группах составил наибольший процент (60 и 37,9% соответственно; $p=0,06$). При анализе тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip выявлены значимые различия между группами. В группе ТС по сравнению с группой без ТС статистически значимо преобла-

дали пациенты с тяжелой ОСН III (24 и 3,8% соответственно; $p=0,001$) и IV классов (20% и 2,5% соответственно; $p=0,003$). Нарушения ритма сердца в период госпитализации, как осложнение ОКС, чаще регистрировались в группе ТС – эпизоды фибрилляции желудочков – ФЖ (20 и 3,2% соответственно; $p=0,003$) и пароксизмы фибрилляции предсердий – ФП (32 и 8,2% соответственно; $p=0,02$).

Сравнительная ангиографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2. По числу одно-, двух-, многососудистых поражений и типу кровотока группы были сопоставимы. Всего было установлено 44 стента в группе ТС и 260 стентов в группе сравнения. Среднее количество имплантированных стентов в основной группе и группе сравнения составило $1,76 \pm 0,9$ и $1,63 \pm 0,9$ соответственно ($p=0,49$). Следует отметить, что в группе ТС протяженность стентированного сегмента оказалась значимо больше, чем в группе сравнения ($25,30 \pm 5,8$ и $18,6 \pm 7,1$ мм; $p < 0,001$). Большую часть имплантированных стентов в обеих группах составили металлические стенты без лекарственного покрытия (79,5 и 81,9% соответственно; $p=0,84$). Во всех случаях

после стентирования был достигнут удовлетворительный результат, кровоток соответствовал TIMI III.

По характеру поражения коронарного русла на момент госпитализации обе группы были сопоставимы, за исключением числа острых окклюзий ИСА (44 и 15,2% соответственно; $p=0,002$), наличия диссекции КА (40 и 8,7% соответственно; $p=0,0001$) и развития феномена «no-reflow» (12 и 1,9% соответственно; $p=0,04$), статистически значимо преобладавших в группе ТС. Кроме того, важной особенностью группы с ТС было статистически значимое преобладание пациентов с пристеночным тромбом различной степени выраженности перед процедурой ЧКВ (24 и 3,2% соответственно; $p=0,0003$).

Все пациенты в госпитальном периоде и в течение года после выписки получали стандартную медикаментозную терапию по поводу ОКС согласно международным рекомендациям [7]. Всем пациентам в 100% случаев назначали ацетилсалициловую кислоту – АСК (нагрузочная доза перед ЧКВ 250 мг, затем 100 мг/сут). В составе ДАТТ в комбинации с АСК пациентам назначали тикагрелор (52% в группе ТС и 53,2% – в группе сравнения; $p=0,91$) и клопидогрел (48 и 46,8% соответственно; $p=0,91$). Нагрузочная доза тикагрелора перед процедурой ЧКВ составляла 180 мг, в дальнейшем назначалась поддерживающая доза 90 мг 2 раза в сутки в течение 12 мес. Нагрузочная доза клопидогрела составляла 300–600 мг, поддерживающая доза после ЧКВ – 75 мг/сут в течение 12 мес. В группе ТС ($n=25$) тикагрелор и клопидогрел назначали примерно с одинаковой частотой (52 и 48% соответственно; $p=0,77$). Все пациенты в обеих группах принимали β -адреноблокаторы (100%). Большинство пациентов в основной группе и группе сравнения получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (84 и 6,7% соответственно; $p=0,75$) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (12 и 8,7% соответственно; $p=0,71$). Всем (100%) пациентам назначались статины (розувастатин и аторвастатин) на момент госпитализации. Диуретики получали 48% пациентов в группе ТС и 33,5% – в группе сравнения ($p=0,16$), нитраты – 8 и 11,7% соответственно ($p=0,89$). В связи с развитием персистирующей неклапанной ФП в обеих группах пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран) получали 8% пациентов в группе ТС и 5,1% – в группе без ТС ($p=0,63$).

Включенным в исследование пациентам проводили лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение липидного состава крови); электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ).

Таким образом, для выявления предикторов развития ТС использованы данные 183 пациентов (146 мужчин и 37 женщин), для которых были известны результаты всех ранее исследуемых клинических и ангиографических показателей.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов и особенности реваскуляризации (n=183)

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=158)	p
Однососудистое поражение	12 (48)	53 (33,5)	0,24
Двухсосудистое поражение	7 (28)	57 (36,1)	0,57
Многососудистое поражение	6 (24)	48 (30,1)	0,68
МС	35 (79,5)	213 (81,9)	0,84
САП	9 (20,5)	47 (18,1)	0,67
Среднее число стентов	$1,76 \pm 0,9$	$1,63 \pm 0,9$	0,49
Протяженность стентированного сегмента, мм	$25,3 \pm 5,8$	$18,6 \pm 7,1$	<0,001
Тип кровотока			
Правый	20 (80)	138 (87,3)	0,49
Левый	3 (12)	12 (48)	0,72
Смешанный	2 (8)	8 (32)	0,63
Характер и острота поражения симптомсвязанной артерии			
Острая окклюзия ИСА	11 (44)	24 (15,2)	0,002
Стеноз 2-й степени (50–75%)	1 (4)	29 (18,4)	0,08
Стеноз 3-й степени (75–95%)	8 (32)	59 (37,3)	0,77
Субтотальный стеноз (95–99%)	5 (20)	37 (23,4)	0,91
Подострая окклюзия	0	9 (5,7)	0,61
Полная реваскуляризация (TIMI III)	25 (100)	158 (100)	0,99
Особенности стентирования			
Феномен «no-reflow»	3 (12)	3 (1,9)	0,04
Диссекция во время ЧКВ	10 (40)	14 (8,7)	0,0001
Пристеночный тромб (1–5-й степени)	6 (24)	5 (3,2)	0,0003

Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа больных (n, %) или среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). МС – металлический стент; САП – стент с лекарственным покрытием; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИСА – инфаркт-связанная артерия.

В целях определения прогностической роли предикторов в развитии ТС (переменная отклика) в госпитальном периоде ОКС, а также для оценки связи различных факторов, определяемых при поступлении больных в стационар, был проведен логистический регрессионный анализ с помощью программы MedCalc Software, version 10. При этом переменная отклика была закодирована следующим образом: код «0» присвоен пациентам без развития ТС, код «1» – с развитием ТС. Объем пространственной выборки составил 183 пациента, из них 25 – с ТС, 158 – без ТС. Таким образом, данные 183 пациентов были включены в логистический регрессионный анализ.

На основании сравнительных клинических и ангиографических данных в регрессионный анализ были включены следующие переменные: ОКСпST; тяжелая ОН >II класса по классификации Killip; СД 2-го типа; СКФ <60 мл/мин/1,73м²; ФВ ЛЖ ≤45%; тахикардия как осложнение ОКС (ФП и/или ФЖ); феномен «no-reflow»; диссекция КА во время ЧКВ; пристеночный тромб перед ЧКВ; протяженность стентированного сегмента в миллиметрах и острая окклюзия ИСА. На начальном этапе все переменные (показатели) были включены в анализ с целью установления уровня их значимости. Показатели с низкой прогностической значимостью были исключены из дальнейшего анализа вследствие их слабого влияния на вероятность развития ТС.

Результаты

Из всех показателей с помощью поэтапного логистического регрессионного анализа было получено 5: ОН по классификации Killip II класса; тахикардия (ФП и/или ФЖ) как осложнение ОКС; ФВ ЛЖ ≤45%; диссекция КА, подтвержденная ангиографически; пристеночный тромбоз КА по классификации GRADE [8, 9], а также подтвержденный ангиографически. Выбор показателей для включения в анализ осуществляли с учетом эффекта мультиколлинеарности. Параметры логистической регрессии для прогнозирования развития ТС в течение 12 мес после ОКС по значимым переменным представлены в табл. 3.

Для построения уравнения логистической регрессии, позволяющего прогнозировать принадлежность имеющегося у пациента риска развития ТС к категории низкого или высокого, использовали следующую формулу:

$$Y = a + \beta_1 \times (1 - X_1) + \beta_2 \times (1 - X_2) + \beta_3 \times (1 - X_3) + \beta_4 \times (1 - X_4) + \beta_5 \times (1 - X_5) [1],$$

где Y – переменная отклика, а – константа, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ – предикторные переменные:

- X₁ – класс ОН Killip более II (X₁=1 при Killip >II класса, X₁=0 при Killip <II);
- X₂ – ФВ ЛЖ ≤45% (X₂=1 при ФВ ЛЖ ≤45%, X₂=0 при ФВ ЛЖ >45%);
- X₃ – пристеночный тромб в КА перед процедурой ЧКВ (наличие пристеночного тромбоза, X₃=1, отсутствие пристеночного тромбоза перед ЧКВ X₃=0);
- X₄ – диссекция КА во время первичного ЧКВ и обнаружение диссекции проксимальнее ранее имплантированного стента при повторной КГ (наличие диссекции КА X₄=1, отсутствие диссекции КА X₄=0);
- X₅ – пароксизмальные тахикардии, возникшие как осложнение ОКС при поступлении или в течение госпитального периода, – пароксизмы ФП и/или ФЖ (если зарегистрирован такой эпизод нарушения ритма X₅=1, если не зарегистрирован X₅=0);
- β₁, β₂, β₃, β₄, β₅ – коэффициенты соответствующих предикторных переменных.

Для вычисления данных коэффициентов использовали модуль «Логистическая регрессия программы MedCalc Software» (версия 10). При подставлении соответствующих числовых значений (см. табл. 3) в данную формулу [1] было построено уравнение логистической регрессии для прогнозирования риска ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ в течение 12 мес после стентирования:

$$Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1 - X_1)) + (1,9304 \times (1 - X_2)) + (1,9842 \times (1 - X_3)) + (1,3109 \times (1 - X_4)) + (1,4615 \times (1 - X_5))$$

В формуле использованы стандартные обозначения коэффициентов из статистического анализа-β.

Таблица 3. Параметры логистической регрессии для прогнозирования развития тромбоза стента у пациентов с ОКС в течение 12 мес после ЧКВ (n=183)

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	p	ОШ	95% ДИ
ОН по Killip >II	1,3832	0,6651	0,0376	3,9878	От 1,0828 до 14,6863
ФВ ЛЖ ≤45%	1,9304	0,5604	0,0006	6,8921	От 2,2978 до 20,6724
Пристеночный тромб	1,9842	0,9041	0,0282	7,2733	От 1,2364 до 42,7873
Диссекция КА	1,3109	0,6467	0,0427	3,7094	От 1,0443 до 13,1764
Тахикардия (пароксизм ФП и/или ФЖ)	1,4615	0,6100	0,0166	4,3125	От 1,3047 до 14,2542
Константа	-3,6880	–	–	–	–

Процент случаев, правильно классифицированных, – 89,62%; AUC=0,876 (95% ДИ от 0,819 до 0,920). ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОН – острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КА – коронарная артерия; ФП – фибрилляция предсердий; ФЖ – фибрилляция желудочков; β – коэффициент при предикторной переменной.

С целью выявления прогностической значимости полученный показатель Y был включен в ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ (см. рис. 1).

По результатам ROC-анализа установлено, что точка отсечения показателя Y в нашей выборке составила 2,4518 (площадь под кривой – AUC) – 0,876 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,819 до 0,920; $p < 0,0001$). Таким образом, при $Y \leq 2,4518$ увеличивается риск развития ТС в течение 12 мес после ЧКВ у пациентов с ОКС, а $Y > 2,4518$ связан с низким риском развития ТС. Прогностическая чувствительность данного способа составила 84% (при 95% ДИ от 63,9 до 95,5), специфичность – 77,8% (при 95% ДИ от 70,6 до 84,1); диагностическая эффективность – 80,9%; отношение правдоподобия для положительного результата теста – 3,79, а для отрицательного – 0,21.

Прогностическая точность данной модели составляет 87,6%, что соответствует площади под ROC-кривой. Общая доля совпадений составила 89,92%, что свидетельствует о высокой прогностической мощности данной математической модели.

Таким образом, полученная прогностическая модель, состоящая из 5 показателей, у больных с ОКС после ЧКВ может использоваться для оценки риска развития ТС в течение 12 мес после стентирования.

Обсуждение

Данный способ прогнозирования позволяет достоверно с высокой диагностической чувствительностью 84% и специфичностью 77,8% определить риск развития ТС у пациентов с ОКСпСТ и ОКСбпСТ в зависимости от исходного клинического состояния пациента и ангиографических особенностей процедуры ЧКВ. Стоит отметить, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике и может быть использована на стационарном этапе кардиологами: у пациента определяются 5 параметров, а затем эти значения подставляются в соответствующую формулу [1] либо реализованную в таблицах программы Excel. В качестве иллюстрации использования данной математической модели в отношении прогнозирования развития ТС у больных ОКС после ЧКВ приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Больная В., 61 года, доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с клинической картиной ОКСпСТ через 2 ч от начала приступа болей за грудиной. На догоспитальном этапе тромболитическая терапия не проводилась в связи с планируемым первичным ЧКВ. При поступлении наблюдались влажность кожных покровов, акроцианоз, в легких выслушивалось жесткое дыхание с частотой 22 в минуту, диффузные влажные хрипы, признаки острой левожелудочковой недостаточности. Тяжесть ОШН по классификации Killip расценена как III класс. Тоны сердца при-

Рисунок 1. Значения ROC-кривой показателя « Y » для прогнозирования развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескоронарного вмешательства в течение 12 мес (в %)

глушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 уд/мин, артериальное давление (АД) 135/80 мм рт.ст. На ЭКГ картина острого переднего ИМ (QS в V_1-V_4 , подъем сегмента ST в V_1-V_4 от 2 до 6 мм). В биохимическом анализе крови: тропонин I – 14,07 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями. В составе ДАТТ в комбинации с АСК (нагрузочная доза 250 мг, затем 100 мг/сут) использовался тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг 2 раза в сутки). По данным КГ в день поступления: правый тип коронарного кровотока. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА), огибающая артерия (ОА) и правая коронарная артерия (ПКА) – без гемодинамически значимых сужений. Выявлена острая окклюзия проксимальной трети передней нисходящей артерии (ПНА). Проведены коронарная баллонная ангиопластика (КБА) и стентирование проксимальной трети ПНА. Установлен стент без лекарственного покрытия. Отмечены признаки продольной диссекции типа В проксимальнее имплантированного стента, которые были устранены. По окончании процедуры кровотоки по артериям после вмешательства полностью восстановлены (TIMI III), признаков пристеночного тромбоза не обнаружено. По результатам ЭхоКГ на 2-е сутки выявлены акинезия базальных и средних переднеперегородочных сегментов, гипокинезия верхушечно-перегородочного сегмента; ФВ ЛЖ 43%.

У больной выявлены основные предикторы ТС в момент госпитализации: X_1 – класс ОШН Killip III ($X_1=1$); X_2 – ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ (ФВ ЛЖ 43%, $X_2=1$); X_4 – диссекция типа В проксимальнее имплантированного стента ($X_4=1$); $X_3=0$ и $X_5=0$ в связи с отсутствием тахикардии и пристеночного тромбоза. Путем подставления соответствующих числовых значений в формулу:

ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата*

$Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1-1)) + (1,9304 \times (1-1)) + (1,9842 \times (1-0)) + (1,3109 \times (1-1)) + (1,4615 \times (1-0)) = -0,2423$, вычислен показатель Y , который оказался равным $-0,2423$. Полученное значение Y меньше значения точки отсечения $-0,2423 < 2,4518$, что свидетельствует о наличии высокого риска развития ТС у данной пациентки.

В период наблюдения в динамике было зафиксировано ухудшение состояния на 6-е сутки после стентирования в виде появления повторных болей за грудиной. На ЭКГ в момент болей: рецидив подъема сегмента ST в V_1-V_4 . По данным повторной экстренной КГ на 6-е сутки: наличие подострого ТС ПНА. Проведена аспирация тромба, вводились блокаторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов, установлено дополнительно в ПНА 2 стента без лекарственного покрытия. В результате вмешательства кровотоки и нормальный диаметр артерии были восстановлены (TIMI III).

В динамике болевой синдром не рецидивировал, явления сердечной недостаточности не нарастали. На ЭКГ наблюдалось уменьшение элевации сегмента ST в V_1-V_4 , с увеличением амплитуды зубца Q и появлением отрицательных зубцов T в отведениях V_1-V_4 , уровень тропонина I снизился до 4,1 нг/мл. Пациентка выписана на 12-е сутки в стабильном состоянии для дальнейшего санаторного лечения. Диагноз при выписке: ИБС: острый передний ИМ, ОН III класса по Killip. Состояние после стентирования ПНА, подострый ТС ПНА, повторное стентирование ПНА (на 6-е сутки). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III функционального класса (ФК). Гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, риск 4. Таким образом, показатель $Y < 2,4518$, полученный в момент госпитализации, показал высокий риск развития ТС согласно предложенной прогностической формуле.

Клинический пример 2.

Больной Б., 52 лет, доставлен в стационар бригадой СМП с клиническими проявлениями ОКСпСТ через 3 ч от начала затяжного приступа стенокардии. На догоспитальном этапе тромболитическая терапия не проводилась в связи с планируемым первичным ЧКВ. При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы обычной окраски, чистые, влажные. Тяжесть ОН по классификации Killip расценена как I класс. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 76 уд/мин, АД 150/85 мм рт. ст. На ЭКГ картина острого нижнего ИМ (подъем сегмента ST на 2–4 мм и зубец Q в II, III, aVF отведениях). По данным биохимического анализа крови: тропонин I – 15,08 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями. В составе ДАТТ в комбинации с АСК (нагрузочная доза 250 мг, затем 100 мг/сут) использовался тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг 2 раза в сутки). По данным КГ в день поступления: пра-

вый тип коронарного кровотока. Ствол ЛКА, ОА без гемодинамически значимых сужений, стеноз I степени в средней трети ПНА, субтотальный стеноз в средней трети ПКА. Проведены КБА и стентирование средней трети ПКА. Установлен стент с лекарственным покрытием. Признаков диссекции КА, пристеночного тромбоза не выявлено. Кровоток по артерии после вмешательства восстановлен – TIMI III. По результатам ЭхоКГ (на 2-е сутки после ЧКВ) выявлена гипокинезия нижнеперегородочных (базального и среднего), нижних сегментов, ФВ ЛЖ 49%.

У больного в связи с отсутствием предикторов ТС переменные $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 = 0$. Показатель Y вычислен путем подставления соответствующих числовых значений в формулу: $Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1-0)) + (1,9304 \times (1-0)) + (1,9842 \times (1-0)) + (1,3109 \times (1-0)) + (1,4615 \times (1-0)) = 4,3822$. Полученное значение $4,3822 > 2,4518$, что свидетельствует о наличии низкого риска развития ТС.

В динамике болевой синдром не рецидивировал, явления сердечной недостаточности не нарастали. Пациент выписан на 10-е сутки в стабильном состоянии для дальнейшего лечения в условиях санатория. Диагноз при выписке: ИБС: острый нижний ИМ, ОН класс I по Killip. Стентирование ПКА. ХСН I ФК. ГБ III стадии, риск 4.

Наблюдение пациента проводилось в течение 12 мес после ЧКВ (через 3, 6 и 12 мес) с помощью телефонных звонков и опросов на визитах, согласно которым, не было данных о рецидивирующих болях за грудиной, повторных госпитализациях и повторных ишемических осложнений, в том числе ТС. Таким образом, полученный в момент госпитализации интегральный показатель $Y > 2,4518$ свидетельствовал о низком риске развития ТС согласно предложенной прогностической формуле.

Данная математическая модель была протестирована у 62 больных за период с октября по ноябрь 2018 г. Из 62 больных был спрогнозирован определенный ТС согласно предложенной формуле. В качестве иллюстрации приводим следующий клинический пример.

Клинический пример 3

Больной С., 48 лет, экстренно доставлен в сосудистый центр бригадой СМП 02.11.18 с клинической картиной ОКСпСТ через 5 ч от начала приступа болей за грудиной. При поступлении: состояние средней степени тяжести, в легких дыхание жесткое, влажные хрипы в нижних отделах (класс II по Killip), частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 94 уд/мин, АД 140/90 мм рт. ст. На ЭКГ картина острого нижнебокового ИМ (подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V_4-V_6). Тропонин I – 32 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). По результатам ЭхоКГ, ФВ ЛЖ 39%. Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями. В составе ДАТТ в комбинации с АСК использовался клопидогрел (нагру-

зочная доза 600 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки). Перед ЧКВ развился пароксизм ФП с частотой сокращения желудочков 158–173 в минуту. Вводился амиодарон внутривенно в дозе 450 мг. Ритм был восстановлен.

По данным КГ (в момент поступления): хроническая окклюзия ПНА с уровня средней трети. Продленный стеноз 2–3-й степени в проксимальной – средней трети ОА с пристеночным тромбом 3-й степени. Проведены КБА и стентирование проксимальной – средней трети ОА. Установлено 2 стента без лекарственного покрытия. После процедуры кровотоки по артерии полностью восстановлены (TIMI III), признаки диссекции КА, пристеночного тромбоза отсутствуют. У пациента были выявлены следующие предикторы ТС: X2 – ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ (ФВ ЛЖ 39% X2=1); X3 – пристеночный тромб 3-й степени в ОА перед процедурой первичного ЧКВ (X3=1); X5 – пароксизмальная ФП как осложнение ОКС (X5=1). X1 и X4=0. При подставлении соответствующих числовых значений в формулу получена величина значения Y: $Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1-0)) + (1,9304 \times (1-1)) + (1,9842 \times (1-1)) + (1,3109 \times (1-0)) + (1,4615 \times (1-1)) = -0,9939$. Полученное значение меньше значения точки отсечения $-0,9939 < 2,4518$, что свидетельствует о наличии высокого риска развития ТС у данного пациента.

Пациент выписан на 12-е сутки в стабильном состоянии для дальнейшего санаторного лечения с диагнозом: ИБС: острый нижнебоковой ИМ, ОСН II по Killip. Состояние после стентирования ОА, ХСН IIa стадии, III ФК. Пароксизм ФП от 02.11.18. ГБ III стадии, риск 4.

В период наблюдения у пациента зафиксировано ухудшение состояния на 18-е сутки после стентирования в виде появления повторных болей за грудиной. На ЭКГ: повторный подъем сегмента ST в тех же отведениях II, III,

aVF, V₄–V₆. Рекомендована экстренная повторная госпитализация в стационар в связи с рецидивирующим течением ИМ. По данным повторной экстренной КГ на 18-е сутки: наличие подострого ТС в проксимальной трети ОА. Проведена аспирация тромба, вводились блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (эптифибатид), установлен дополнительно стент в ОА. Результат: нормальный диаметр КА, кровоток по артерии восстановлен. Пациенту была проведена коррекция ДАТТ для усиления вторичной профилактики ишемических осложнений. Пациент был выписан на 11-е сутки от момента повторной госпитализации в стационар в стабильном состоянии для дальнейшего амбулаторно-поликлинического лечения.

Таким образом, спрогнозированный в момент первичной госпитализации высокий риск развития ТС согласно предложенной прогностической формуле был подтвержден.

Заключение

Применение предложенной модели многофакторного прогнозирования развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования позволяет повысить точность прогнозируемого события, оптимизировать тактику ведения пациентов в течение первого года после чрескожного коронарного вмешательства. Модель проста в использовании и позволяет персонализировать вторичную профилактику, что будет способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности, частоты развития рецидивов инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и экстренной повторной реваскуляризации у пациентов данной категории.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(2):119–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.031
- Riegger J, Byrne RA, Joner M, Chandraratne S, Gershlick AH, Ten Berg JM et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *European Heart Journal*. 2016;37(19):1538–49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv419
- Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the Cypher registry. *Circulation*. 2006;113(11):1434–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532242
- Roy P, Torguson R, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2007;70(2):167–72. DOI: 10.1002/ccd.21122
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D et al. Sirolimus-Eluting versus Uncoated Stents in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(11):1093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa062006
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H 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). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Sianos G, Papafakis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2010;22(10 Suppl B):6B–14B. PMID: 20947930
- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP et al. Combination Therapy With Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction: A TIMI 14 Substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550–4. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2550

Поступила 10.12.18 (Received 10.12.18)