



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51

УДК 616.127-005.8

EDN: NOXREH

**Е.О. Налесник*, А.Н. Репин**

Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
Отделение амбулаторной кардиологии, Томск, Россия

ЧАСТОТА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

E.O. Nalesnik*, A.N. Repin

Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution
«Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences»,
Department of Ambulatory Cardiology, Tomsk, Russia

Frequency and Prognostic Value of Acute Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary Interventions

Резюме

Обоснование. Острое повреждение миокарда (ОПМ) является перипроцедурным осложнением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Его частота и связь с прогнозом заболевания особенно важны в связи с низким риском ишемических событий в этой когорте пациентов. Тем не менее, по данным литературы существуют значительные различия в критериях ОПМ и инфарктом миокарда (ИМ) 4а типа, и, соответственно, их частоте и их прогностическом значении. **Цель.** Изучить частоту и величину ОПМ при плановых ЧКВ по уровню перипроцедурного повышения кардиоспецифических ферментов (КСФ), а также определить связь ОПМ с отдаленными неблагоприятными событиями у пациентов с хронической коронарной болезнью сердца. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое открытое ретроспективное когортное исследование, включившее 435 пациентов (367/84,4 % мужчин, средний возраст 58,3±8,6 лет) из регистра плановых ЧКВ, у которых была отслежена динамика КСФ в перипроцедурный период. ОПМ диагностировалось при повышении уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (СК-МВ) или или сердечного тропонина I (сTn I) >1×99 перцентиль URL (Upper Reference Limit — верхний референтный предел), при этом регистрировался уровень повышения КСФ >1, 2, 3, 4 или >5×99 перцентиль URL. Повышение КСФ >5×99 перцентиль URL оценивалось как значительное ОПМ, а при наличии клинических и визуализирующих доказательств новой потери жизнеспособного миокарда — как перипроцедурный ИМ. Далее был рассчитан относительный риск (RR) отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, смерти, а также клинически значимых кровотечений и вновь диагностированных злокачественных онкологических заболеваний в течение 5 лет после индексных ЧКВ в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ. Корреляция между ОПМ и вышеперечисленными конечными точками была обобщена с помощью анализа Каплана-Мейера. **Результаты.** Частота перипроцедурного ОПМ, диагностированного по повышению КСФ >1×99 перцентиль URL составила 40,2 %, >2×99 перцентиль URL — 9,7 %, >3×99 перцентиль URL — 6,7 %, >4×99 перцентиль URL — 4,8 %, >5×99 перцентиль URL — 3,5 %, ИМ 4а типа — у 2 пациентов (0,46 %). Выявлена ассоциация «большого» ОПМ (>5×99 перцентиль URL) с сердечно-сосудистыми осложнениями, в том числе и смертельными, в течение 3-х лет после планового ЧКВ: для острого инфаркта миокарда (ОИМ) RR составил 6,516, доверительный интервал (CI) [2.375-17.881]; для смерти от сердечно-сосудистых причин RR — 6,538, CI [1.695-25.227]. Показана ассоциация «умеренного» ОПМ (>3, но <5×99 перцентиль URL) с острыми ишемическими собы-

*Контакты: Елена Олеговна Налесник, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

*Contacts: Elena O. Nalesnik, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-9108>

тиями в течение 3-х лет после планового ЧКВ: для ОИМ RR составил 4,073, CI [1.598-10.378]. Выявлена ассоциация «незначительного» ОПМ (>1, но <3 ×99 перцентиль URL) с вновь диагностированными злокачественными онкологическими заболеваниями в течение 5 лет после индексного ЧКВ: RR 2,319; CI [1.248-4.310]. Выявлена ассоциация отдаленных тромботических событий, таких как тромбоз стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах), окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причины повторного вмешательства в течение 5 лет после индексного ЧКВ — с большинством подгрупп ОПМ. Анализ Каплана-Мейера выявил зависимость клинически значимых кровотечений в течение 5 лет после индексного ЧКВ от развития «умеренного» ОПМ (p=0,003), а также ассоциацию не сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет после индексного ЧКВ с «незначительным» ОПМ (p=0,007). **Заключение.** Регистрация уровня перипроцедурного повышения КСФ должна проводиться при плановых ЧКВ не только с целью диагностики и прогнозирования острых и отдаленных ишемических событий, но и для оценки риска развития окклюзии стентов, клинически значимых кровотечений, прогностически важной сопутствующей патологии и смерти в отдаленный (5-летний) период с целью выделения групп пациентов, требующих активного наблюдения, дополнительного обследования и подбора схемы оптимального лечения на амбулаторном этапе реабилитации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, перипроцедурное повреждение миокарда, МВ фракция креатинфосфокиназы, сердечный тропонин

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.12.2023 г.

Принята к публикации 24.01.2024 г.

Для цитирования: Налесник Е.О., Репин А.Н. ЧАСТОТА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 38-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51. EDN: NOXREH

Abstract

Background. Periprocedural myocardial injury (PMI) is an acute complication of percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with stable coronary artery disease. Its frequency and relationship with the prognosis of the disease are especially important in elective interventions due to the low risk of ischemic events in this cohort of patients. However, according to the literature, there are significant differences in the criteria for PMI and type 4a myocardial infarction (MI), and, accordingly, their frequency and their prognostic value. **Aim.** To study the frequency and magnitude of PMI during elective PCI in terms of the level of periprocedural increase in cardiospecific biomarkers, as well as to determine the relationship of PMI with long-term adverse events in patients with chronic coronary artery disease. **Materials and methods.** A single-center open retrospective cohort study was conducted, which included 435 patients (367/84.4 % men, mean age 58.3±8.6 years) from the elective PCI registry. PMI was diagnosed with an increase in the level of creatine phosphokinase MB fraction (CK-MB) or or cardiac troponin I (cTn I) >1×99 percentile URL (Upper Reference Limit), while the level of increase in biomarkers >1, 2, 3, 4 or >5×99 percentile URL was recorded. An increase in biomarkers >5×99 URL percentile was assessed as a large PMI, and in the presence of clinical and imaging evidence of new loss of viable myocardium, as periprocedural MI type 4a. Depending on the level of periprocedural increase in biomarkers, the relative risk (RR) of developing long-term (within 5 years after index PCI) adverse cardiovascular events, death, as well as clinically significant bleeding and newly diagnosed malignant oncological diseases was calculated. In addition, the correlation between PMI and the above endpoints was summarized using Kaplan-Meier analysis. **Results.** The frequency of periprocedural PMI diagnosed by increased biomarkers >1×99 percentile URL was 40.2 %, >2×99 percentile URL — 9.7 %, >3×99 percentile URL — 6.7 %, >4×99 percentile URL — 4.8 %, >5×99 percentile URL — 3.5 %, type 4a MI — in 2 patients (0.46 %). An association of "major" PMI (>5×99 percentile URL) with cardiovascular complications within 3 years after elective PCI, including fatal ones, was revealed: for acute myocardial infarction (AMI), RR — 6.516, confidence interval (CI) [2.375-17.881]; for death from cardiovascular causes RR — 6.538, CI [1.695-25.227]. An association of "moderate" PMI (>3, but <5 ×99 URL percentile) with acute ischemic events within 3 years after elective PCI was shown: for AMI, RR was 4.073, CI [1.598 — 10.378]. An association of "minor" AKI (>1, but <3 ×99 URL percentile) with newly diagnosed malignant oncological diseases within 5 years after index PCI was revealed: RR 2.319; CI [1.248-4.310]. An association of late thrombotic events, such as stent thrombosis (index and re-interventions), stent occlusion (index and non-index) as a reason for re-intervention within 5 years after index PCI, was found with most PMI subgroups. Kaplan-Meier analysis of the dependence of clinically significant bleeding within 5 years after index PCI on the development of "moderate" PMI (p=0.003), as well as the association of non-cardiovascular death within 5 years after index PCI with "minor" PMI (p= 0.007). **Conclusion.** Registration of periprocedural increase in cardiac biomarkers should be carried out during planned PCI not only for the purpose of diagnosing and predicting acute and late ischemic events, but also for assessing the risk of developing stent occlusion, clinically significant bleeding and prognostically important comorbidities in the long-term (5-year) period in order to identification of groups of patients requiring active monitoring, additional examination and selection of an optimal treatment regimen at the outpatient stage of rehabilitation.

Key words: ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, periprocedural myocardial injury, creatine kinase-MB, cardiac troponin

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.12.2023

Accepted for publication on 24.01.2024

For citation: Nalesnik E.O., Repin A.N. Frequency and Prognostic Value of Acute Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary Interventions. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 38-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51. EDN: NOXREH

зОПМ — значимое острое повреждение миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое почечное повреждение, КСФ — кардиоспецифические ферменты, КШ — коронарное шунтирование, нОПМ — незначительное острое повреждение миокарда, ОБВ — окклюзия боковых ветвей, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПМ — острое повреждение миокарда, ОПП — острое почечное повреждение, CCC — сердечно-сосудистая смерть, уОПМ — умеренное острое повреждение миокарда, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭХО-КГ — эхокардиография, ACS — acute coronary syndrome, Adj OR — скорректированное отношение шансов, AMI — acute myocardial infarction, CABG — Coronary Artery Bypass Graft Surgery, CI (Confidence Interval) — доверительный интервал, CI-AKI — contrast-induced acute kidney injury, CK-MB (MB creatinekinase) — MB фракция креатинфосфокиназы, cTn I (cardiac Troponin I) — сердечный тропонин I, cTnT (cardiac Troponin T) — сердечный тропонин T, CVD — death from cardiovascular causes, ECHO-CG — echocardiography, HR — отношение риска, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) — глобальная некоммерческая организация, разрабатывающая и внедряющая научно обоснованные рекомендации по клинической практике при заболеваниях почек, MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — большое сердечно-сосудистое и мозговое событие, MI — myocardial infarction, PACE (patient centered endpoint) — пациентоориентированная комбинированная конечная точка, PCI — percutaneous coronary interventions, PMI — periprocedural myocardial injury, UDMI — универсальное определение инфаркта миокарда, URL (Upper Reference Limit) — верхний референтный предел, RR (Relative Risk) — относительный риск

Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) постепенно становится основным методом реваскуляризации коронарных артерий и считается безопасной процедурой с низким уровнем серьезных процедурных осложнений [1], которую можно выполнять даже в амбулаторных условиях. Осложнения ЧКВ, такие как острый тромбоз стента, коронарная перфорация, инсульт и смерть, являются критическими, но возникают редко. Напротив, перипроцедурное острое повреждение миокарда (ОПМ) является частым осложнением, вызванным дистальной эмболизацией, окклюзией боковых ветвей, расслоением, тромбом или no-reflow [2-4]. Хотя «большие» ОПМ обычно являются вторичными по отношению к техническим процедурным осложнениям ЧКВ, у подавляющего большинства пациентов с повышенными уровнями биомаркеров нет ангиографических признаков процедурных осложнений [5]. Как показали магнитно-резонансные исследования сердца, существуют две различные локализации процедурного мионекроза со средним размером инфаркта примерно 5 % от массы левого желудочка, в равной степени возникающие в двух местах: первая прилегает к месту вмешательства и является вторичной по отношению к окклюзии эпикардиальной боковой ветви, тогда как вторая расположена ниже места вмешательства и, вероятно, связана с нарушением микроциркуляции [6].

Несколько академических групп представили основанные на консенсусе экспертные определения перипроцедурного повреждения миокарда и инфаркта, включая различные биомаркеры, такие как MB фракция креатинфосфокиназы (СК-МВ) или сердечный тропонин (сТн), различные их пороги и необходимость или отсутствие оценки визуализации сердца, что приводит к значительным различиям с точки зрения чувствительности и специфичности предлагаемых методов диагностики [7-10]. В соответствии с выбранным определением, в недавних исследованиях сообщалось о высокой вариабельности частоты перипроцедурного ОПМ или перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ), также называемого «ИМ типа 4а» [11, 12], которые были

связаны [3, 9, 11] или не были связаны [13, 14] с неблагоприятными ишемическими событиями и долгосрочной смертностью.

Классификация пороговых повышений биомаркеров с дополнительными критериями или без них как серьезное ОПМ или перипроцедурный ИМ имеет потенциальные последствия для пациентов и врачей, когда используется в качестве показателя качества помощи, а также для разработки и соответствующей оценки новых методов лечения в клинических исследованиях. Однако прогностическая значимость повышения кардиоспецифических ферментов (КСФ) с точки зрения повторных сердечно-сосудистых событий и долгосрочной смертности все еще обсуждается. В нескольких исследованиях была показана тесная связь повышения СК-МВ после ЧКВ с последующими сердечно-сосудистыми событиями [8]. К сожалению, СК-МВ больше не используется в большинстве медицинских учреждений. Четвертое Универсальное определение рабочей группы по инфаркту миокарда [9] включило сТн в качестве биомаркера выбора, поскольку он является более чувствительным и специфичным КСФ для раннего выявления некроза миокарда и, таким образом, облегчает раннюю диагностику и сортировку пациентов с острой болью в груди. Таким образом, по умолчанию он стал единственным биомаркером, рутинно доступным в перипроцедурных условиях. Эта повышенная чувствительность может позволить обнаруживать тонкие различия между устройствами в клинических испытаниях. Однако попытки раскрыть прогностическое значение повышения тропонина, связанного с коронарным вмешательством, отдельно или в сочетании с другими критериями, дают противоречивые результаты. Более того, хотя большинство исследователей в основном согласны с тем, что определение перипроцедурного ИМ должно иметь связь с ранней и поздней смертностью, остается спорным вопрос о том, является ли эта связь причинной или просто отражает прогностическую значимость более тяжелого атеросклероза.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), направленные на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, составляют

самую большую популяцию, подвергающуюся этой процедуре. У них относительно низкий риск ишемических событий по сравнению с другими пациентами, нуждающимися в ЧКВ, в связи с этим именно в этой группе пациентов особенно важна оценка риска перипроцедурного ОПМ и его прогностическое значение [15].

Целью данного исследования было изучить частоту и величину ОПМ при плановых ЧКВ по уровню перипроцедурного повышения КСФ, таких как МВ фракция креатинфосфокиназы (СК-МВ) или сердечного тропонина (сТн), а также определить связь ОПМ с отдаленными неблагоприятными событиями у пациентов с хронической коронарной болезнью сердца.

Материал и методы

Было проведено одноцентровое открытое ретроспективное когортное исследование, включившее 435 пациентов из регистра плановых ЧКВ, выполненных на базе отделения реабилитации НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (ТНИМЦ) Российской академии наук. Из них 367 человек (84,4%) были мужчины, средний возраст пациентов 58,3±8,6 лет. Основным критерием включения явилась доступность данных обследования и лечения пациентов на стационарном этапе, включая динамику кардиоспецифических ферментов. Критерием исключения были экстренные вмешательства, связанные с установленным диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС). Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских наук (№ 126 от 14.12.2008г). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты, включенные в регистр, дали информированное согласие на долгосрочное наблюдение.

ЧКВ выполняли по стандартной методике. Выбор стента с лекарственным покрытием, техника и использование дополнительных устройств и препаратов были оставлены на усмотрение оператора. Перед ЧКВ все пациенты получали аспирин и ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел или тикагрелор). Процедурную антикоагулянтную терапию проводили нефракционированным гепарином или бивалирудином.

Исходная характеристика пациентов и выполненных индексных эндоваскулярных вмешательств представлена в таблице 1.

Поражение индексных участков коронарных артерий в исследуемой группе пациентов было представлено атеросклерозом *de novo* — у 360 (82,7%), рестенозами и окклюзиями коронарных шунтов — у 31 (7,1%), рестенозами и окклюзиями ранее установленных стентов — у 24 (5,5%) пациентов. Для 38 (8,7%) пациентов индексное ЧКВ явилось вторым этапом реваскуляризации миокарда.

Заборы крови на КСФ (СК-МВ и сТн I) проводились исходно, через 12, 24, 48 часов после вмешательства. Количество СК-МВ определялась фотометрическим

методом на автоанализаторе Konelab 60i, сТнI — при помощи тест-системы ELISA (Biomerica, США). 99 перцентиль верхнего референтного предела (URL) для СК-МВ составлял 25 Ед/л, для сТнI — 1,0 Нг/мл. ОПМ диагностировалось при повышении уровня СК-МВ или Th I >1х99 перцентиль URL, при этом регистрировался уровень повышения КСФ >1, 2, 3, 4 или >5х99 перцентиль URL. Повышение КСФ >5х99 перцентиль URL оценивалось как значительное ОПМ, а при наличии клинических и визуализирующих доказательств новой потери жизнеспособного миокарда — как перипроцедурный ИМ [7, 9]. Регистрировалась частота острых перипроцедурных осложнений, классифицированных как технические (в области целевой коронарной артерии), местные (в месте периферического артериального доступа) и клинические (болевой синдром в грудной клетке, реакция артериального давления, нарушения ритма сердца, аллергические реакции, острое почечное повреждение (ОПП) и другие). Перипроцедурное ОПП устанавливалось согласно критериям KDIGO 2012г [16].

Через 5 лет после индексного ЧКВ оценены исходы заболевания посредством телефонного интервью и анализа медицинской документации. Первичными конечными точками была 5-летняя выживаемость пациентов, частота смерти от сердечно-сосудистых событий (ССС) и частота смерти от иных причин. Вторичными конечными точками были острые перипроцедурные осложнения, выявленный тромбоз и рестеноз стентов, в том числе и установленных в течение последующего срока наблюдения, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый инфаркт миокарда (ОИМ), острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), а также частота клинически значимых кровотечений и вновь диагностированных онкологических заболеваний. Комбинированными конечными точками были MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — большое сердечно-сосудистое и мозговое событие, включающая в себя СССР, ОКС и ОНМК, а также PACE (patient centered endpoint) —пациенто-ориентированная комбинированная конечная точка, включающая смерть от любых причин, ОИМ и ОНМК. Кроме того, было оценено количество повторных вмешательств у пациентов исследуемых групп через 1 год и 5 лет после индексного ЧКВ, а также проанализированы основные причины поражения участков коронарных артерий, явившихся индексными при повторных вмешательствах.

Непрерывные данные отображались как среднее ± стандартное отклонение (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом (Me (Q1-Q3)) (в зависимости от нормальности распределения). Категориальные данные были выражены в процентах. Различия в непрерывных переменных были проверены с помощью t-критерия независимых выборок (нормальные данные) или U-критерия Манна-Уитни (асимметричные данные). Точно так же парные переменные были проверены с помощью t-критерия парных выборок (нормальные данные) или критерия знакового ранга Уилкоксона (асимметричные данные).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, поражения коронарного русла и индексных ЧКВ
Table 1. Baseline Patient Characteristics, Coronary Lesions, and Index PCI

Показатели/ Parameters		Группа/ Group n=435
Возраст, годы/ Age, years, M±SD (min-max)		58,3±8,6 (32-81)
Индекс массы тела/ Body mass index, Me (Q1-Q3)		28,6 (25,8-31,7)
Отягощённая наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям/ Family history of cardiovascular diseases, n/%		198 / 46,2
Курение на момент вмешательства/Smoking, n/%		141 / 32,4
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus, n/%		101 / 23,3
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/ History of acute cerebrovascular accident, n/%		32 / 7,4
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension, n/%		391 / 89,9
Фибрилляция предсердий/ Atrial fibrillation, n/%		72 / 16,6
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) ≤ 60 мл/мин/1,73м²/ Glomerular filtration rate (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1.73 m², n/%		33 / 7,7
Хроническая обструктивная болезнь легких/ Chronic obstructive pulmonary disease, n/%		54 / 12,4
Мультифокальный атеросклероз/ Multifocal atherosclerosis, n/%		92 / 21,2
Индекс коморбидности Charlson/ Charlson Comorbidity Index, Me (Q1-Q3)		3 (2-4)
Постинфарктный кардиосклероз/ Previous myocardial infarction, n/%		309 / 71
Предшествующая реваскуляризация миокарда/ Previous myocardial revascularization, n/%		134 / 30,8
– ЧКВ/PCI		94 / 21,6
– операция КШ/ CABG		31 / 7,1
– ЧКВ + операция КШ/ PCI + CABG		9 / 2,1
Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс по NYHA/ Chronic heart failure, NYHA functional class, n/%		279 / 64,1
– 1		140 / 32,2
– 2		16 / 3,7
– 3		
Количество пораженных бассейнов коронарных артерий/ Number of affected areas of the coronary arteries, n/%		116 / 26,7
– 1		155 / 35,6
– 2		164 / 37,7
– 3		
Анатомия поражения коронарного русла/ Anatomy of a coronary lesion: n/%		
– Ствол левой коронарной артерии/ Main left coronary artery		22 / 5,06
– Передняя нисходящая артерия / Anterior descending artery		336 / 77,2
– Огибающая артерия/ Circumflex artery		269 / 61,8
– Правая коронарная артерия / Right coronary artery		300 / 68,9
Index SYNTAX, Me (Q1-Q3)		11 (7-16,5)
Фракция выброса левого желудочка по ЭХО-КГ/ Left ventricular ejection fraction according to ECHO-CG, %, Me (Q1-Q3)		62 (56-66)
n/% ≥ 50%		386 / 89,15
40-49%		35 / 8,08
< 40%		12 / 2,8
Сосуд-мишень/ Target vessel, n/%		11 / 2,5
– Ствол левой коронарной артерии/ Main left coronary artery		211 / 48,5
– Передняя нисходящая артерия/ Anterior descending artery		145 / 33,3
– Огибающая артерия/ Circumflex artery		197 / 45,3
– Правая коронарная артерия/ Right coronary artery		
Вмешательство на хронической окклюзии/ Intervention on chronic occlusion, n/%		110 / 25,3
Стенты с лекарственным покрытием/ Drug-eluting stents, n/%		565 / 86
Длина индексного стента/ Index stent length, мм, M±SD (min-max), Me (Q1-Q3)		33±16,1(12-107) 28 (23-38)
Диаметр индексного стента/ Index stent diameter, мм, M±SD (min-max), Me (Q1-Q3)		3,15±0,3 (2,5-5) 3 (3-3,5)
Полная реваскуляризация/ Complete revascularization, n/%		252 / 58,1
Объем введенного контрастного средства/ Volume of injected contrast, мл, Me (Q1-Q3)		250 (200-300)

Примечание: M±SD — среднее ± стандартное отклонение; min-max — минимальное и максимальное значение показателя; Me (Q1-Q3) — медиана с межквартильным размахом; CKD-EPI — уравнение, разработанное Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек для расчета скорости клубочковой фильтрации почек, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, КШ — коронарное шунтирование, NYHA — стадии хронической сердечной недостаточности по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; Index SYNTAX — шкала, разработанная на основе результатов исследования SYNTAX (согласованность ЧКВ с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией); ЭХО-КГ — эхокардиография
Note: M±SD — mean ± standard deviation; min-max — minimum and maximum value of the parameters; Me (Q1-Q3) — median with interquartile range; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration is a research group with interests in measurement and estimation of GFR (Glomerular Filtration Rate); PCI — percutaneous coronary interventions; CABG — Coronary Artery Bypass Graft Surgery; NYHA — stage of chronic heart failure according to the functional classification of the New York Heart Association; Index SYNTAX — scale developed based on the results of the SYNTAX study (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery); ECHO-CG — echocardiography

Пропорциональные различия в категориальных переменных сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (точный критерий Фишера использовался, когда частота одной или нескольких ячеек была меньше пяти). Относительный риск (RR) рассчитывался при помощи таблиц сопряженности с расчетом значения границ 95 % доверительного интервала (CI). Корреляция между ОПМ и конечными точками была обобщена с помощью анализа Каплана-Мейера. Все значения вероятности были двусторонними, $p < 0,05$ считалось значимым.

Результаты

Частота перипроцедурного ОПМ, диагностированного по повышению КСФ $>1 \times 99$ перцентиль URL составила 40,2 %, $>2 \times 99$ перцентиль URL — 9,7 %, $>3 \times 99$ перцентиль URL — 6,7 %, $>4 \times 99$ перцентиль URL — 4,8 %, $>5 \times 99$ перцентиль URL — 3,5 %. Перипроцедурный ИМ 4а типа согласно критериям 4-го универсального определения ИМ [9] был диагностирован у 2 пациентов (0,46 %).

Частота основных острых осложнений индексного ЧКВ представлены на рисунке 1.

Отдаленные неблагоприятные события, произошедшие в течение 5 лет после индексного ЧКВ, представлены на рисунке 2.

По данным контрольных ангиографических исследований, выполненных в течение 5 лет после индексного ЧКВ, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий de novo был выявлен у 123 (29,4 %) пациентов. Подострый тромбоз (до 30 дней после ЧКВ) стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах) произошел у 5 (1,15 %); поздний тромбоз (от 30 дней до 1 года после ЧКВ) — у 18 (4,1 %); очень поздний тромбоз (в сроки более 1 года после ЧКВ) — у 22 (5,1 %) пациентов.

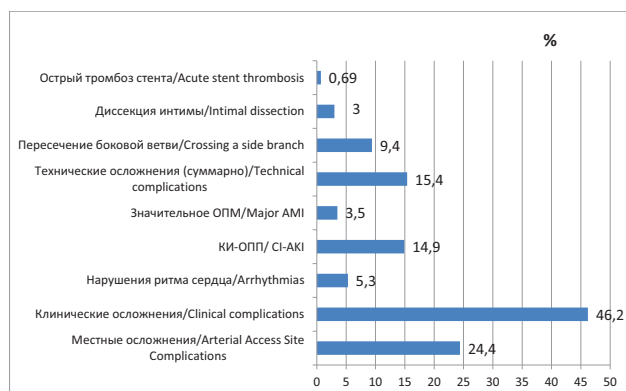


Рисунок 1. Острые осложнения индексных чрескожных коронарных вмешательств

Примечание: ОПМ — острое повреждение миокарда; КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое почечное повреждение

Figure 1. Acute complications of index percutaneous coronary interventions

Note: AMI — acute myocardial injury; CI-AKI — contrast-induced acute kidney injury

Через 1 год после индексного ЧКВ гемодинамически значимые рестенозы индексных стентов были выявлены у 15 (3,5 %) пациентов, а окклюзии индексных стентов — у 5 (1,2 %). Через 5 лет после индексного ЧКВ их количество составило 30 (7,1 %) и 14 (3,3 %) пациентов, соответственно.

Повторные вмешательства в течение первого года после индексного ЧКВ были выполнены у 85 (19,9 %) пациентов, а в течение 5 лет — у 154 (36,5 %). При этом 18 (4,3 %) пациентам было выполнено коронарное шунтирование (КШ) и 139 (32,9 %) — эндоваскулярные вмешательства. Причины повторных реваскуляризаций представлены на рисунке 3.

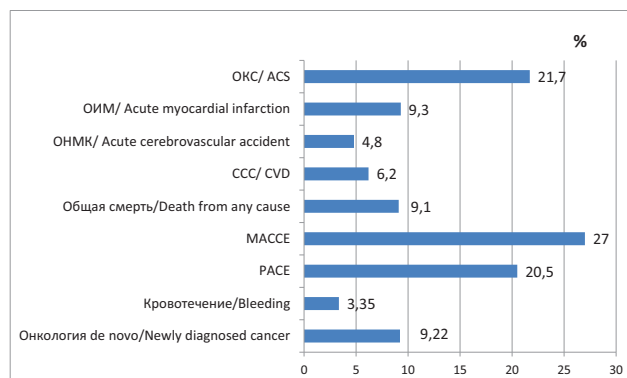


Рисунок 2. Отдаленные неблагоприятные события в течение 5 лет после индексного чрескожного коронарного вмешательства

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; CCC — смерть от сердечно-сосудистых причин; MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — большое сердечно-сосудистое событие; PACE (patient centered endpoint) — пациент-ориентированная комбинированная конечная точка.

Figure 2. Long-term adverse events within 5 years after index percutaneous coronary interventions

Note: ACS — acute coronary syndrome; CVD — death from cardiovascular causes; MACCE — Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events; PACE — patient centered endpoint.

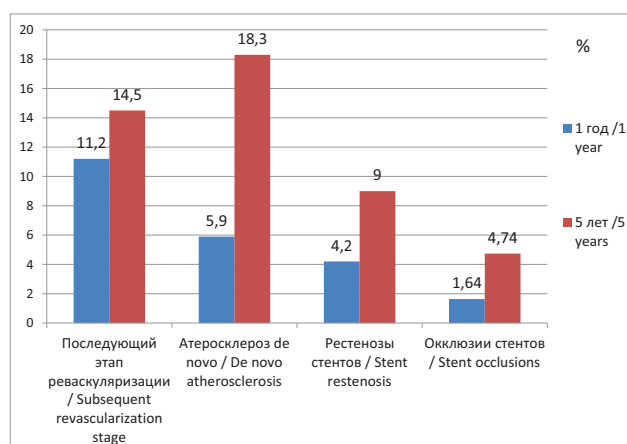


Рисунок 3. Причины повторных реваскуляризаций через 1 год и 5 лет после индексного ЧКВ

Figure 3. Causes of repeat revascularizations 1 year and 5 years after index PCI

Таблица 2. Риск развития отдаленных неблагоприятных событий в зависимости от величины острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых ЧКВ
Table 2. The risk of development of long-term adverse events depending on the magnitude of acute periprocedural myocardial injury during elective PCI

	RR	CI	S	P
ОПМ >5х99 перцентиль URL / PMI >5х99 percentile URL				
MACCE в течение 3 лет после индексного ЧКВ/ MACCE within 3 years after index PCI	4,486	[1.680-11.977]	0,501	0,006
ССС в течение 3 лет после индексного ЧКВ/ CVD within 3 years after index PCI	6,538	[1.695-25.227]	0,689	0,046
ОИМ в течение 3 лет после индексного ЧКВ / AMI within 3 years after index PCI	6,516	[2.375-17.881]	0,515	0,003
РАСЕ в течение 3 лет после индексного ЧКВ / PACE within 3 years after index PCI	3,850	[1.371-10.809]	0,527	0,024
Тромбоз стентов (индексных и неиндексных) в течение 5 лет наблюдения / Thrombosis of stents (index and non-index) during 5 years of follow-up	3,158	[1.307-7.629]	0,450	0,037
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	5,143	[1.702-15.539]	0,564	0,024
ОПМ >4х99 перцентиль URL / PMI >4х99 percentile URL				
MACCE в течение 4 лет после индексного ЧКВ / MACCE within 4 years after index PCI	2,359	[1.009-5.517]	0,433	0,045
ОИМ в течение 3 лет после индексного ЧКВ / AMI within 3 years after index PCI	4,073	[1.598-10.378]	0,477	0,011
РАСЕ в течение 5 лет наблюдения / PACE during 5 years of follow-up	2,046	[1.154-3.627]	0,292	0,042
Тромбоз стентов (индексных и неиндексных) в течение 5 лет наблюдения / Thrombosis of stents (index and non-index) during 5 years of follow-up	2,658	[1.165-6.062]	0,421	0,042
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	5,482	[1.659-18.110]	0,610	0,024
Второй этап реваскуляризации как причина повторного вмешательства в течение 1 года после индексного ЧКВ / Second-stage revascularization as a reason for re-intervention within 1 year after index PCI	2,907	[1.404-6.021]	0,372	0,017
ОПМ >3х99 перцентиль URL / PMI >3х99 percentile URL				
ОИМ в течение 3 лет после индексного ЧКВ / AMI within 3 years after index PCI	2,715	[1.113-6.622]	0,455	0,040
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	3,657	[1.314-10.183]	0,522	0,032
Второй этап реваскуляризации как причина повторного вмешательства в течение 1 года после индексного ЧКВ / Second-stage revascularization as a reason for re-intervention within 1 year after index PCI	2,433	[1.203-4.919]	0,359	0,038
ОПМ >2х99 перцентиль URL / PMI >2х99 percentile URL				
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	4,042	[1.331-12.273]	0,567	0,029
ОПМ >1х99 перцентиль URL / PMI >1х99 percentile URL				
Вновь диагностированные злокачественные онкологические заболевания в течение 5 лет наблюдения / Newly diagnosed malignant oncological diseases during 5 years of follow-up	2,319	[1.248-4.310]	0,316	0,0062
Второй этап реваскуляризации как причина повторного вмешательства в течение 1 года после индексного ЧКВ / Second-stage revascularization as a reason for re-intervention within 1 year after index PCI	1,933	[1.137-3.323]	0,274	0,0059

Примечание: RR — относительный риск; CI — доверительный интервал; S — стандартная ошибка относительного риска; p — уровень значимости; ОПМ — острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел; MACCE — комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения; CCC — смерть от сердечно-сосудистых причин; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; РАСЕ — пациент-ориентированная комбинированная конечная точка, включающая смерть от любых причин, острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения.
Note: RR — relative risk; CI — confidence interval; S — standard error of relative risk; p — significance level; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit; MACCE — Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events including cardiovascular death, acute coronary syndrome and acute cerebrovascular accident; CVD — death from cardiovascular causes; AMI — acute myocardial infarction; PCI — percutaneous coronary interventions; PACE — patient centered endpoint, including death from any cause, acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident.

Далее нами был оценен риск развития отдаленных неблагоприятных событий по годам в течение 5 лет после индексного ЧКВ в зависимости от уровня перипроцедурного ОПМ. Наиболее значимые ассоциации с ОКС и ОИМ в течение 3х лет после индексного ЧКВ. Представлены в таблице 2.

Таким образом, мы видим, что ОПМ >1, но ≤ 3 x99 перцентиль URL не ассоциировано с отдаленными ишемическими осложнениями плановых ЧКВ, то

есть является незначительным по уровню повышения КСФ, так и мало значимым для прогноза. «Умеренное» ОПМ (>3, но ≤ 5 x99 перцентиль URL) ассоциировано с ОКС и ОИМ в течение 3х лет после индексного ЧКВ. А «большое» ОПМ (>5 x99 перцентиль URL) ассоциировано не только с отдаленными неблагоприятными ишемическими событиями, но и с сердечно-сосудистой смертью в среднесрочном периоде наблюдения.

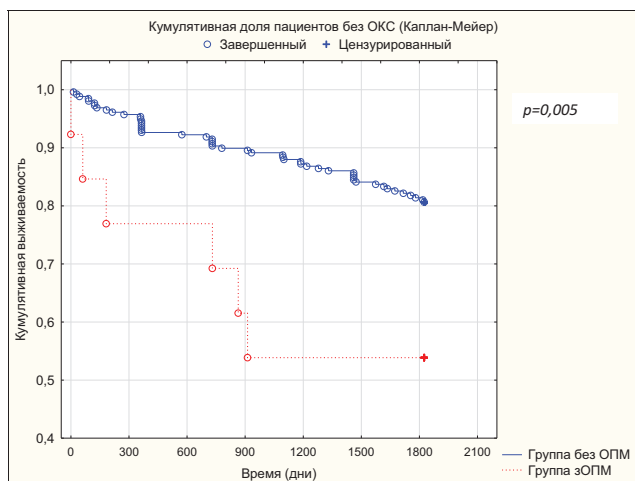


Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера для новых случаев ОКС в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой значимого ОПМ (>5x99 перцентиль URL), $p=0,005$

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; зОПМ — значимое острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

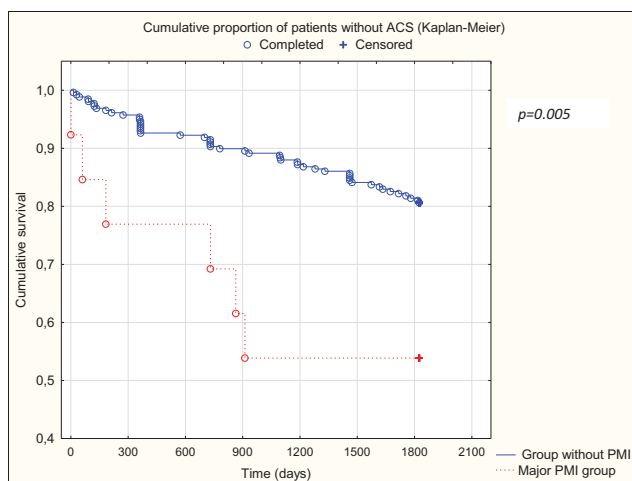


Figure 4. Kaplan-Meier curves for new cases of ACS up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «major» PMI group (>5x99 percentile URL), $p=0.005$

Note: ACS — acute coronary syndrome; PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

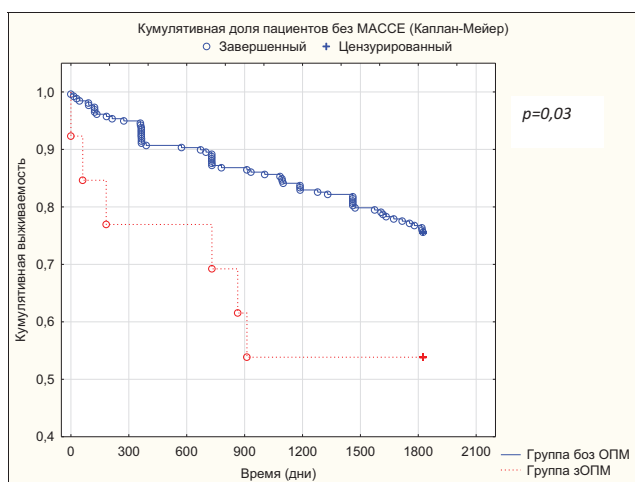


Рисунок 5. Кривые Каплана-Мейера для новых случаев MACCE в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой значимого ОПМ (>5x99 перцентиль URL), $p=0,03$.

Примечание: MACCE — комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; зОПМ — значимое острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

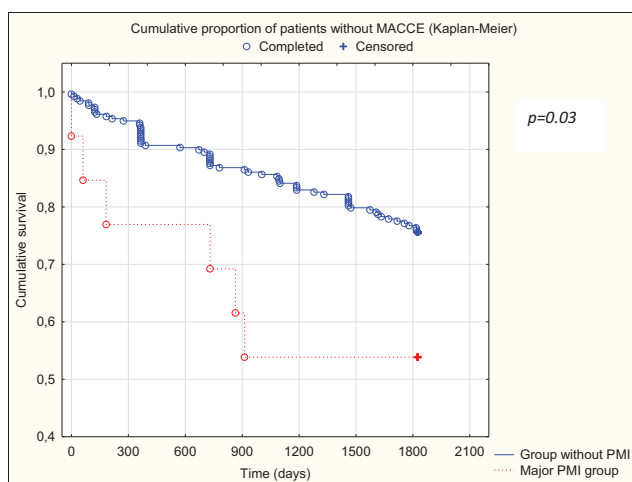


Figure 5. Kaplan-Meier curves for new cases of MACCE up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «major» PMI group (>5x99 percentile URL), $p=0.03$.

Note: MACCE — Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events including cardiovascular death, acute coronary syndrome and acute cerebrovascular accident; PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

Это позволило выделить 3 основные группы ОПМ: «незначительное» (НОПМ), «умеренное» (уОПМ) и «большое» или значимое (зОПМ).

Далее мы сравнили кривые выживаемости по методу Каплана-Мейера для первичных и вторичных конечных точек (ОИМ, ОКС, ССС, смерть от всех причин, не сердечно-сосудистая смерть, MACCE, PACE,

клинически значимые кровотечения), полученных за 5-летний период наблюдения пациентов после индексного ЧКВ, в зависимости от группы ОПМ. При этом за нулевую (базовую) группу сравнения была принята группа пациентов без перипроцедурного ОПМ. Наиболее значимые результаты этого анализа представлены на рисунках 4-8.

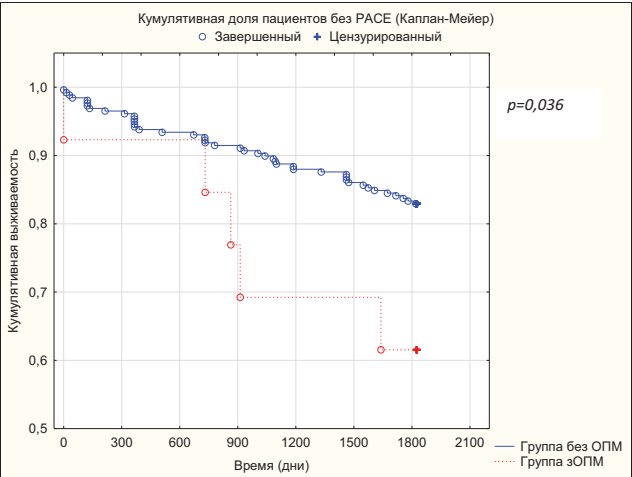


Рисунок 6. Кривые Каплана-Мейера для новых случаев PACE в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой значимого ОПМ (>5×99 перцентиль URL), $p=0,036$.

Примечание: PACE — пациентоориентированная комбинированная конечная точка, включающая смерть от любых причин, острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; зОПМ — значимое острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

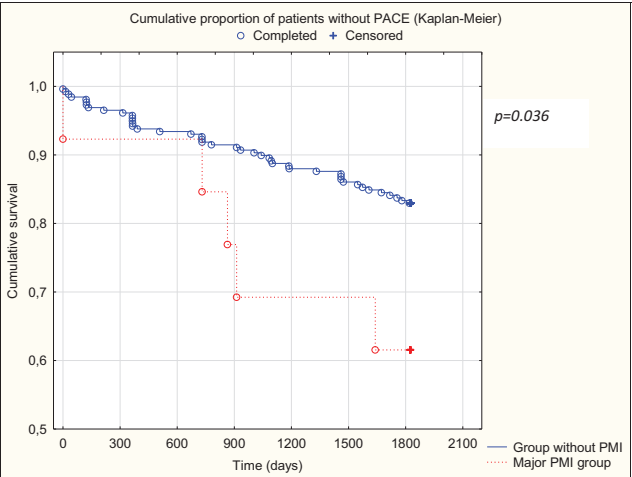


Figure 6. Kaplan-Meier curves for new cases of PACE up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «major» PMI group (>5×99 percentile URL), $p=0.036$.

Note: PACE — patient centered endpoint, including death from any cause, acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident; PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

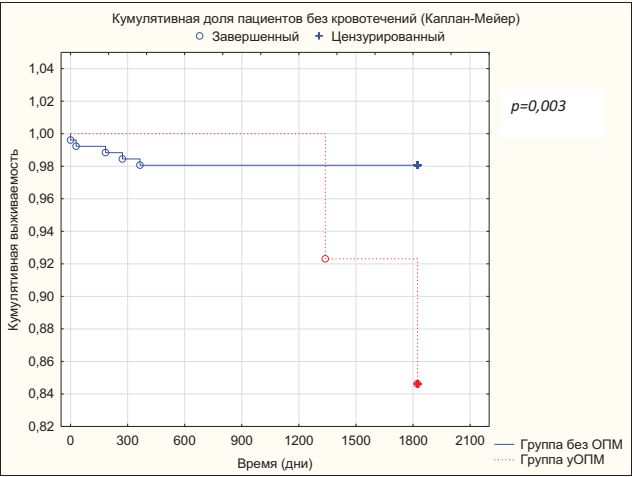


Рисунок 7. Кривые Каплана-Мейера для клинически значимых кровотечений в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой умеренного ОПМ (>3, но ≤5×99 перцентиль URL), $p=0,003$.

Примечание: ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; уОПМ — умеренное острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

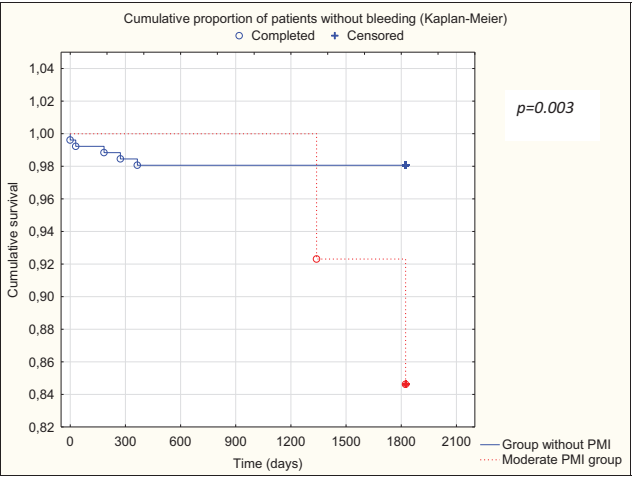


Figure 7. Kaplan-Meier curves for clinically significant bleeding up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «moderate» PMI group (>3, but ≤5×99 percentile URL), $p=0.003$.

Note: PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

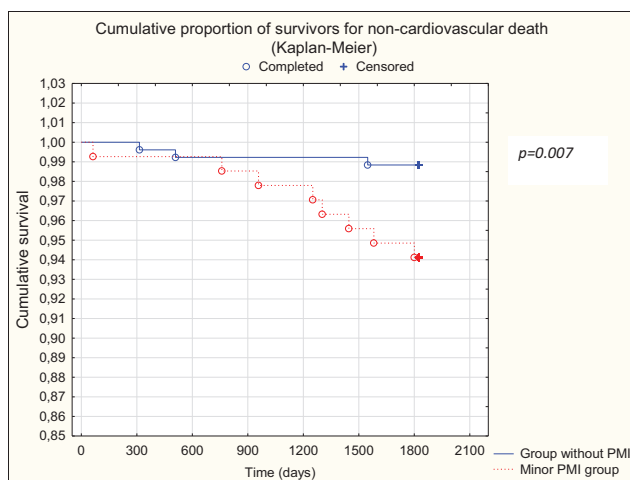
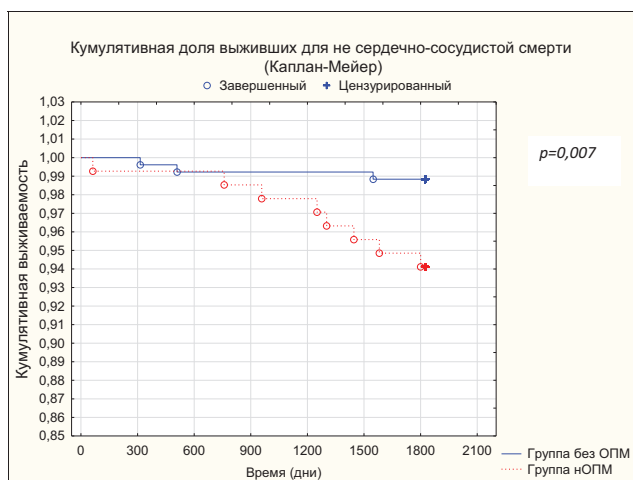


Рисунок 8. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для не сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой незначительного ОПМ (>1 , но $\leq 3 \times 99$ перцентиль URL), $p=0,007$.

Примечание: ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; нОПМ — незначительное острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

Figure 8. Survival curves for non-cardiovascular death at 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with «minor» PMI group (>1 but $\leq 3 \times 99$ percentile URL), $p=0.007$.

Note: PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

По данным проведенного анализа мы видим, что нОПМ ассоциировано со смертью от не сердечно-сосудистых событий, уОПМ — с клиническими значимыми кровотечениями, а зОПМ — с большими неблагоприятными ишемическими событиями в отдаленный (5-летний) период после индексного ЧКВ.

Обсуждение полученных результатов

Частота перипроцедурного ОПМ в нашем исследовании составила 40,2 % при повышении КСФ $>1 \times 99$ перцентиль URL и 3,5 % при повышении $>5 \times 99$ перцентиль URL. Перипроцедурный ИМ 4а типа согласно критериям 4-го универсального определения ИМ [9] был диагностирован у 2 пациентов (0,46 %).

Несмотря на отсутствие каких-либо четких доказательств, Универсальное определение инфаркта миокарда (UDMI) 2007г. определяло ИМ типа 4а при повышении КСФ (сТн или СК-МВ) в 3 раза превышающим соответствующий URL [17]. Эта радикальная позиция была смягчена в последних версиях — 3-м и 4-м UDMI [7, 9] — в которых ИМ типа 4а требует увеличения значений сТн более чем в 5 раз по сравнению с 99 перцентилем URL у пациентов с исходным уровнем сТн в пределах нормальных значений или 20 % повышение у лиц с высоким, но стабильным уровнем сТн до ЧКВ, связанное с «вспомогательными критериями», такими как признаки новой ишемии миокарда, либо изменения ЭКГ, визуализации, либо наличие процедурных осложнений, вызывающих снижение коронарного кровотока (коронарная диссекция, окклюзия крупной эпикардальной артерии или окклюзия/тромб

боковой ветви, нарушение коллатерального кровотока, slow flow или no-reflow, дистальная эмболизация). Постпроцедурное повышение значений КСФ без дополнительных критериев считается необходимым для установления диагноза «процедурного повреждения миокарда».

В 2013г. Американское Общество сердечной ангиографии и вмешательств (SCAI) выпустило консенсусный документ экспертов, оспаривающий определение перипроцедурного ИМ, предложенное рабочей группой UDMI [8]. Поскольку пороговый уровень сТн после ЧКВ, превышение которого влияет на долгосрочный прогноз, не был установлен, в этом документе предпочтение отдавалось СК-МВ для оценки клинически значимых событий после ЧКВ. Согласно этому документу клинически значимый ИМ, возникший в период после ЧКВ, определялся как ИМ, сопровождаемый повышением СК-МВ $>10 \times 99$ перцентиль URL или с более низким порогом ($>5 \times 99$ перцентиль URL) у пациентов с появлением новых патологических зубцов Q в >2 смежных отведениях (или новой стойкой блокады левой ножки пучка Гиса, развившейся после ЧКВ).

В 2018г. был опубликован консенсусный документ Академического исследовательского консорциума-2 (ARC-2) [18], авторы которого отмечали, что в последние годы сТн постепенно заменяет СК-МВ в качестве предпочтительного биомаркера повреждения миокарда в клинической практике, и предложили в качестве разумного порога уровень сТн $\geq 35 \times 99$ перцентиль URL для перипроцедурного ИМ, связанного с ЧКВ. Также требовался один вспомогательный критерий в дополнение к абсолютному повышению сТн ≥ 35

для подтверждения диагноза перипроцедурного ИМ («ограничивающие поток» ангиографические осложнения в крупном эпикардальном сосуде или ветви диаметром $>1,5$ мм, новые значимые зубцы Q (или эквиваленты) связанные с процедурой, или существенная новая аномалия движения стенки на эхокардиографии, связанная с процедурой).

Таким образом, частота перипроцедурного ИМ при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХКС) варьирует в зависимости от определения и используемого сердечного биомаркера. Для ИМ 4а типа согласно 3-му UDMI частота составила 7 % при использовании высокочувствительных сTnT [3] и 10 % для сTnI [12], тогда как при определении перипроцедурального ИМ по рекомендациям SCAI частота составляла только 1,5–2,9 % [3, 11]. Последние литературные данные показали, что среди 4404 пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ [19], перипроцедурный ИМ, определяемый 3-м UDMI, 4-м UDMI, ARC-2 и SCAI, наблюдался у 18,0 %, 14,9 %, 2,0 % и 2,0 % пациентов соответственно.

Как и в случае ИМ 4а типа, существует ряд различных определений перипроцедурного повреждения миокарда у пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ. 4-й UDMI [9] определяет перипроцедурное ОПМ как любое повышение сTn $>1 \times 99$ -го перцентиль URL после ЧКВ у пациентов с нормальными исходными значениями (до ЧКВ). ARC-2 определил значительное перипроцедурное повреждение миокарда при гораздо более высоком пороге повышения сTn после ЧКВ ($\geq 70 \times 99$ -го перцентиль URL) [18]. Как и ожидалось, частота перипроцедурного повреждения миокарда также варьируется в зависимости от определения и используемого кардиального биомаркера: 2,9 % в соответствии с критериями ARC-2 [11], от 20 до 43 % для сердечного тропонина Т (сTnT) [20], от 14 до 52 % для сTnI [21] и от 78 до 85 % для высокочувствительного сTnT [22].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует консенсус в отношении определения перипроцедурного инфаркта и повреждения миокарда, при этом определения SCAI и ARC-2 предусматривают гораздо более высокие пороги повышения КСФ после ЧКВ по сравнению с 4-м UDMI.

Одним из ключевых критериев для диагностики ИМ 4а типа у пациентов с ХКС после ЧКВ по 4-му UDMI [7] является новая ишемия миокарда, о чем свидетельствуют данные коронарной ангиографии, соответствующие перипроцедурным осложнениям, ограничивающим кровоток, таким как коронарная диссекция, окклюзия крупной эпикардальной артерии, окклюзия/тромбоз боковой ветви, нарушение коллатерального кровотока или дистальная эмболизация. ARC-2 [18] представил подробные критерии для определения ограничивающих поток коронарных ангиографических осложнений у пациентов с ЧКВ с подозрением на перипроцедурный ИМ.

Как показали данные исследований, основными причинами перипроцедурного ОПМ и ИМ 4а типа

являются окклюзия боковых ветвей (ОБВ) и дистальная эмболизация. ОБВ считается наиболее частой причиной ИМ типа 4а у пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ [23, 24], а его влияние на исход вмешательства зависит от размера окклюзированных боковых ветвей. Частота возникновения ОБВ может быть связана с выбором типа стента, а также с типом процедуры (например, хроническая тотальная окклюзия, ротационная атерэктомия и т. д.) и сегментом-мишенью, таким как средняя треть левой передней нисходящей коронарной артерией с наибольшей плотностью боковых ветвей [25]. Дистальная коронарная эмболизация внутрикоронарным тромбом и атероматозным материалом может привести к феноменам no-reflow/slow-flow во время ЧКВ у пациентов с ХКС. Показано, что на настоящий момент эмболизацию полностью невозможно предотвратить, несмотря на текущую антикоагулянтную и антитромбоцитарную дополнительную терапию и использование аспирационных или защитных устройств [26].

Однако, согласно современным представлениям, осложнения ЧКВ, выявляемые при ангиографии, не всегда могут быть связаны с повышением сердечных биомаркеров, а повышение КСФ может происходить из-за разрушения бляшки и местного повреждения сосудов без каких-либо явных коронароангиографических осложнений [10]. Методы внутрисосудистой визуализации могут быть использованы для дополнения результатов коронарной ангиографии в понимании патофизиологии осложнений ЧКВ [27].

Ангиографически подтвержденные технические осложнения в нашем исследовании, включившие острый тромбоз стента (0,7 %), диссекцию интимы (3 %), пересечение боковой ветви (9,4 %) и другие, в целом были зарегистрированы у 15,4 % пациентов. При этом значимое ОПМ $>5 \times 99$ перцентиль URL выявлено только у 3,5 % пациентов.

Кроме того, хроническое повышение значений высокочувствительных сTnT/I может наблюдаться у 30 % пациентов из-за сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как хроническая болезнь почек, диабет, структурное заболевание сердца, заболевание скелетных мышц, злокачественные новообразования и пожилой возраст [28, 29].

Недавно опубликованный большой метаанализ показал, что повышение значений СК-МВ и сTn после ЧКВ было независимо связано со смертностью от всех причин в течение 1 года, при этом следующие комбинации кратности повышения КСФ были прогностическими для исхода: СК-МВ ≥ 5 и сTn ≥ 35 , СК-МВ ≥ 10 и сTn < 70 , и СК-МВ ≥ 5 и сTn $\geq 70 \times 99$ перцентиль URL [11].

Silvain J. и соавт., 2021 [30] также провели объединенный анализ, ориентированный на оценку повышения уровня сTn после ЧКВ (анализируя набор исследований, отличный от исследования Garcia-Garcia HM и соавт. 2019 [11]), включивший 9081 пациент с ХКС, перенесших ЧКВ. Частота ИМ 4а типа в подгруппе из 2316 пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ с нормальными исходными значениями сTn,

составила 12,7 %, и его возникновение было сильным независимым предиктором смертности от всех причин через 1 год (скорректированное отношение шансов (Adj OR) 3,21, 95 % CI [1,42–7,27], $p = 0,005$). Эти результаты подтверждают прогностическую значимость порога отсечения $>5 \times 99$ -го перцентиля URL повышения уровня сTn после ЧКВ, выбранного 4-м UDMI для определения ИМ типа 4а. Частота перипроцедурного повреждения миокарда (определяемого как повышение сTn после ЧКВ $>1 \times 99$ -го перцентиля URL по 4-му UDMI) у пациентов с ХКС с нормальными исходными значениями сTn составила 52,8 % (79,8 %, если анализ был выполнен с использованием высокочувствительного сTn), но перипроцедурное повреждение миокарда не было связано со смертностью от всех причин в течение 1 года [30].

Таблица 3. Ассоциация перипроцедурного повреждения миокарда с осложнениями и выживаемостью пациентов в течение 5 лет после плановых ЧКВ

Название	Уровень повышения КСФ	Ассоциация с исходами
1. нОПМ — незначительное острое повреждение миокарда	>1 , но $\leq 3 \times 99$ перцентиль URL	<ul style="list-style-type: none">нет ассоциации с отдаленными ишемическими осложнениями и сердечно-сосудистой смертью после плановых ЧКВ;есть ассоциация с не сердечно-сосудистой смертью в отдаленный (5-летний) период;есть ассоциация с вновь диагностированными злокачественными онкологическими заболеваниями в течение 5 лет наблюдения после индексного ЧКВ;есть ассоциация с окклюзиями индексных стентов, явившимися причиной повторных вмешательств в течение 5 лет наблюдения;
2. уОПМ — умеренное острое повреждение миокарда	>3 , но $\leq 5 \times 99$ перцентиль URL	<ul style="list-style-type: none">есть ассоциация с острыми ишемическими событиями (ОКС, ОИМ, MACCE) через 3 года после индексного планового ЧКВ;есть ассоциация с клинически значимыми кровотечениями в течение 5 лет после планового ЧКВ;есть ассоциация с тромбозом стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах) и окклюзиями индексных стентов как причиной повторных вмешательств в течение 5 лет наблюдения;
3. зОПМ — значительное или большое острое повреждение миокарда	$>5 \times 99$ перцентиль URL	<ul style="list-style-type: none">есть ассоциация не только с отдаленным ишемическими событиями, но и со смертью от сердечно-сосудистых причин через 3 года после индексного ЧКВ.

Примечание: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КСФ — кардиоспецифические ферменты; URL — верхний референтный предел; ОКС — острый коронарный синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; MACCE — комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения.

Table 3. Association of periprocedural myocardial injury with complications and patient survival within 5 years after elective PCI

Name	Level of increase in cardiac biomarkers	Association with outcomes
1. Minor periprocedural myocardial injury	>1 , but $\leq 3 \times 99$ percentile URL	<ul style="list-style-type: none">no association with long-term ischemic complications and cardiovascular death after elective PCI;there is an association with non-cardiovascular death in the long-term (5-year) period;there is an association with newly diagnosed malignant cancers within 5 years after the index PCI;there is an association with index stent occlusions as a cause of re-interventions during 5 years of follow-up;
2. Moderate periprocedural myocardial injury	>3 , but $\leq 5 \times 99$ percentile URL	<ul style="list-style-type: none">there is an association with acute ischemic events (ACS, AMI, MACCE) 3 years after the index elective PCI;there is an association with clinically significant bleeding within 5 years after elective PCI;there is an association with stent thrombosis (index and non-index) and index stent occlusions as a cause of re-interventions during 5 years of follow-up;
3. Major periprocedural myocardial injury	$>5 \times 99$ percentile URL	<ul style="list-style-type: none">there is an association with long-term ischemic events, as well as cardiovascular death within 3 years after the index PCI.

Note: PCI — percutaneous coronary intervention; URL — upper reference limit; ACS — acute coronary syndrome; AMI — acute myocardial infarction; MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — a composite endpoint including cardiovascular death, acute coronary syndrome and acute cerebrovascular accident.

Кроме того, исследование Silvain J. с соавторами показало, что повышение сТн после ЧКВ >3 ×99-го перцентиля URL также независимо предсказывало смертность от всех причин в течение 1 года у пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ, предполагая, что даже относительно небольшое повышение сТн после ЧКВ прогностически значимо.

Напротив, в консенсусном документе рабочей группы Европейского кардиологического общества, опубликованном в 2021г, пациенты с повышением сТн после ЧКВ >1, но ≤5 ×99-го перцентиля URL были определены как имеющих «незначительное» перипроцедурное повреждение миокарда. Прогностически значимое или «большое» перипроцедурное повреждение миокарда (определяемое в Согласительном документе как повышение сТн после ЧКВ >5 ×99-го перцентиля URL) возникало у 18,2 % пациентов с нормальными исходными значениями сТн и было независимым предиктором смерти от всех причин через 1 год (Adj OR 2,29, 95 % CI [1,32–3,97], p=0,004) [10].

В недавнем исследовании 2022г Ueki Y. и соавт. [19] оценивали ОПМ в соответствии с критериями 3-го и 4-го UDMI, ARC-2 и SCAI на основе высокочувствительного сТн у пациентов со стабильной коронарной болезнью, получивших ЧКВ, включенных в Бернский регистр ЧКВ. Этот анализ представляет собой первую подробную оценку современных определений ОПМ у пациентов с плановым ЧКВ, основанную на систематических измерениях высокочувствительного сТн и систематической оценке дополнительных критериев в большой реальной популяции ЧКВ. Первичной конечной точкой была сердечная смерть через 1 год. Среди пациентов с ОПМ годовая сердечная смертность при использовании критериев 3-го UDMI, 4-го UDMI, ARC-2 и SCAI составила 2,9 %, 3,0 %, 5,8 % и 10,0 %. Критерии ARC-2 (отношение риска (HR): 3,90; 95 % CI: 1,54–9,93) и SCAI (HR: 7,66; 95 % CI: 3,64–16,11) были более релевантными по сравнению с 3-м UDMI (HR: 1,76; 95 % CI: 1,04–3,00) и 4-м UDMI (HR: 1,93; 95 % CI: 1,11–3,37) для смерти от сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после индексного ЧКВ.

Таким образом, в большинстве опубликованных исследований оценивалась связь ОПМ с 1-годовалыми исходами заболевания после плановых ЧКВ, при этом единого мнения экспертов по этому поводу не существует. Тем не менее клиническая важность диагностики зОПМ отражена в текущих руководствах по эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Мы оценили частоту и связь ОПМ со среднесрочными и отдаленными неблагоприятными событиями через 1 — 5 лет после индексного эндоваскулярного вмешательства по поводу хронического коронарного синдрома и выявили ассоциацию «большого» ОПМ с сердечно-сосудистыми осложнениями, в том числе и смертельными, в отдаленный период после планового ЧКВ. В то же время, мы показали прогностическое значение умеренного и незначительного ОПМ в отношении не только сердечно-сосудистых событий, но и клинически значимых кровотечений, а также не сердечно-сосудистой смерти и вновь диагностированных

онкологических заболеваний в течение 5 лет после плановых ЧКВ (таблица 3).

Выводы

Регистрация уровня перипроцедурного повышения КСФ должна проводиться при плановых ЧКВ не только с целью диагностики и прогнозирования острых и отдаленных ишемических событий, но и для оценки риска развития окклюзии стентов, клинически значимых кровотечений, прогностически важной сопутствующей патологии и смерти в отдаленный (5-летний) период с целью выделения групп пациентов, требующих активного наблюдения, дополнительного обследования и подбора схемы оптимального лечения на амбулаторном этапе реабилитации.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Налесник Е.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-9108>): разработка дизайна исследования; набор материала, создание базы пациентов, статистическая обработка и представление результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи и подготовка статьи к публикации

Репин А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-0645>): научная консультация, редактирование текста рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Nalesnik E.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-9108>): study design; recruitment of material, creation of a patient database, statistical processing and presentation of results, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript and preparing the article for publication

Repin A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-0645>): scientific consultation, manuscript text editing

Список литературы/References:

- Вершинина Е.О., Репин А.Н. Предикторы отдаленных фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Российский кардиологический журнал. 2018; (11): 34-43. DOI:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43
Vershina E.O., Repin A.N. Predictors of long-term fatal cardiovascular events after planned percutaneous coronary interventions. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2018; (11): 34-43 DOI:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43 [In Russian]
- Park D, Kim Y, Yun S, et al. Frequency, causes, predictors, and clinical significance of peri-procedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2013; 34(22): 1662–1669. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd048
- Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. for the ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. Eur Heart J. 2018; 39(13): 1100–1109. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx799
- Вершинина Е.О., Сальникова Е.С., Репин А.Н. Профилактика острого повреждения миокарда при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015; 30(2): 87-96.

- Vershinina EO, Salnikova ES, Repin AN. Prevention of acute myocardial damage in elective percutaneous coronary interventions. *Sib J Clin Exp Med*. 2015; 30(2): 87–96. [In Russian]
5. Wang TY, Peterson ED, Dai D, et al. Patterns of Cardiac Marker Surveillance after Elective Percutaneous Coronary Intervention and Implications for the Use of Periprocedural Myocardial Infarction as a Quality Metric: a Report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(21): 2068–2074. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.054
6. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, et al. Plaque Volume and Occurrence and Location of Periprocedural Myocardial Necrosis after Percutaneous Coronary Intervention: insights from delayed enhancement magnetic resonance imaging, Thrombolysis in Myocardial Infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation*. 2006; 114(7): 662–669. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593210
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012; 126(16): 2020–2035. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058
8. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(17): 1563–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.720
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(18): 2231–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
10. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2021; 42(27): 2630–2642. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab271.
11. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, von Birgelen C, et al. Impact of periprocedural myocardial biomarker elevation on mortality following elective percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(19): 1954–1962. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.07.014
12. Yang X, Tamez H, Lai C, et al. Type 4a myocardial infarction: Incidence, risk factors, and long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 89(5): 849–856. DOI: 10.1002/ccd.26688
13. Ndrepepa G, Collieran R, Braun S, et al. High-Sensitivity Troponin T and Mortality after Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21): 2259–2268. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.059
14. Bangalore S, Pencina MJ, Kleiman NS, et al. Prognostic implications of procedural vs spontaneous myocardial infarction: Results from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) registry. *Am Heart J*. 2013; 166(6): 1027–1034. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.008
15. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Отдаленные исходы плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. *Кардиология*. 2018; 58(7): 5–13. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10137
Vershinina E.O., Repin A.N. Long-term Outcomes of Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Kardiologiia*. 2018; 58(7): 5–13. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10137 [In Russian].
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4): c179–84. DOI: 10.1159/000339789.
17. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007; 28(20): 2525–2538. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm355
18. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al; Academic Research Consortium. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2018; 39(23): 2192–2207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy223
19. Ueki Y, Otsuka T, Bär S, et al. Frequency and Outcomes of Periprocedural MI in Patients with Chronic Coronary Syndromes Undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(6): 513–526. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.047
20. Herrmann J, Lennon RJ, Jaffe AS, et al. Defining the optimal cardiac troponin T threshold for predicting death caused by periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7(4): 533–542. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000544
21. Loeb HS, Liu JC. Frequency, risk factors, and effect on long-term survival of increased troponin I following uncomplicated elective percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2010; 33(12): E40–E44. DOI: 10.1002/clc.20425
22. Cottens D, Maeremans J, McCutcheon K, et al. Prognostic value of the high-sensitivity troponin T assay after percutaneous intervention of chronic total occlusions. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 19(7): 366–372. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000660
23. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3(6): 602–610. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959080
24. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, et al. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J*. 2011; 32(1): 23–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq393
25. Ishibashi Y, Muramatsu T, Nakatani S, et al. Incidence and potential mechanism(s) of post-procedural rise of cardiac biomarker in patients with coronary artery narrowing after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold or everolimus-eluting metallic stent. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(8): 1053–1063. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.001
26. Choi CJ, Haji-Momenian S, Dimaria JM, et al. Infarct involution and improved function during healing of acute myocardial infarction: the role of microvascular obstruction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004; 6(4): 917–925. DOI: 10.1081/jcmr-200036206
27. Kini AS, Motoyama S, Vengrenyuk Y, et al. Multimodality Intravascular Imaging to Predict Periprocedural Myocardial Infarction During Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(7): 937–45. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.03.016.
28. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J*. 2006; 27(9): 1061–1069. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi760
29. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008; 1(1): 10–19. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.765610
30. Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, et al. Cardiac procedural myocardial injury, infarction, and mortality in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 323–334. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa885