

**ТАРАСОВ  
РОМАН СЕРГЕЕВИЧ**

**ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С  
ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА**

**14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Кемерово – 2014**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

**Ганюков Владимир Иванович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

**С.А. Абугов**

(руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии Федерального государственного бюджетного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, д.2.)

доктор медицинских наук, профессор

**И.Ю. Сигаев**

(заведующий отделением хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий Института коронарной и сосудистой хирургии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 117931, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7)

доктор медицинских наук,

**В.В. Демир**

(заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Россия, 460018, г. Оренбург, ул. Аксакова, 18)

Ведущая организация:

ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН» (634012, Томск, ул. Киевская, 111а)

Защита состоится « » 2014 года в часов  
на заседании диссертационного совета

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

Автореферат разослан « » 2014 г.

Ученый секретарь Совета: доктор медицинских наук В.И. Шаробаро

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЗА – инфаркт-зависимая артерия  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
КИН – контрастиндуцированная нефропатия  
КШ – коронарное шунтирование  
МП – многососудистое поражение  
МС – многососудистое стентирование  
МФА – мультифокальный атеросклероз  
НР – неполная реваскуляризация  
Не-ИЗА – не инфаркт-зависимая артерия  
ОА – огибающая артерия  
ОШ – отношение шансов  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПНА – передняя нисходящая артерия  
ЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство  
ПР – полная реваскуляризация  
ТЛТ – тромболитическая терапия  
ТС – тромбоз стента  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ЦНР – целесообразная неполная реваскуляризация  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭКГ - электрокардиограмма  
ЭР – этапная реваскуляризация  
TLR - target lesion revascularization (реваскуляризация целевого стеноза)  
TVR – target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда)  
Non-TVR – non target vessel revascularization (реваскуляризация нецелевого сосуда)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Острый инфаркт миокарда (ИМ) является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах (Braunwald E., 2008), а также в Российской Федерации [Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2010]. Открытие основных патофизиологических механизмов острого нарушения коронарного кровотока позволило разработать ряд лечебных мероприятий, применение которых снижает риск неблагоприятных исходов заболевания. Ведущее место в перечне методов патофизиологического лечения отводится реваскуляризации миокарда. Госпитальная летальность после коронарного шунтирования (КШ) при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в первые 48 часов от начала приступа достигает 50% (Braxton J.H., Hammond G.L., Letsou G.V., et al., 1995), что наряду с лимитом времени для восстановления кровотока в инфаркт-зависимом сосуде является основным сдерживающим фактором использования данного метода реваскуляризации у больных ИМпST. Достижения интервенционной кардиологии позволили продемонстрировать неоспоримые преимущества чрескожных эндоваскулярных технологий над медикаментозным лечением (Widimsky P., Wijns W., Fajadet J., et al., 2010), что ставит стратегию первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в положение приоритетной методики в лечении ИМпST (Барбараш Л.С., Ганюков В.И., 2012).

Особую сложность в определении оптимальной стратегии реваскуляризации представляют пациенты с ИМпST, имеющие многососудистое поражение (МП) коронарного русла. Доля таких больных в общей когорте пациентов с ИМпST может колебаться от 40 до 70% (Cardarelli F., Bellasi A., Fang-Shu Ou et al., 2009). Эти пациенты относятся к группе высокого риска развития значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий как в течение одного года, так и на протяжении пяти лет после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (Sorjja P., Gersh B.J., Cox D.A. et al., 2007). В то время, как частота значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий для больных с однососудистым поражением составляет порядка 14,5%, для пациентов с двух- и трехсосудистым поражением 19,5% и 23,6%, соответственно. При этом риск смерти на протяжении 5 лет у пациентов с МП возрастает двукратно (Parodi G., Memisha G., Valenti R. et al., 2005).

В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМпST нет четких указаний на необходимый объем ЧКВ, касающийся сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта у пациентов со стабильной гемодинамикой, однако существуют указания на то, что реваскуляризация стенозов, вызывающих ишемию улучшает прогноз (Frederick G. Kushner, Mary Hand, Sidney C. Smith, et al., 2009). Вопрос о том, является ли возможным или даже необходимым многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ до настоящего времени остается открытым (Nikolaos D. P., Lampros K. M., 2010). Возможно, это связано с отсутствием рекомендаций, регламентирующих целесообразность полной и неполной реваскуляризации (ПР и НР) при МС или этапном подходе в данной группе больных. Термин «целесообразная реваскуляризация» (ЦНР) в литературе не имеет однозначной трактовки и практически не применяется в отношении пациентов с ИМпST, однако чаще всего им обозначают ситуации, в которых НР не ассоциируется с возрастанием риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий (Dauerman H.L., 2011). При этом существуют соответствующие анатомические, функциональные и физиологические критерии, позволяющие предположить целесообразность ПР или НР, однако они не являются окончательными и общепринятыми (Rastan A.J., Walther T., Falk V., et al., 2009).

Между тем, не исключено, что применение дифференцированного подхода к выбору стратегии реваскуляризации при ИМпST и МП может улучшить исходы заболевания (Qarawani D., Nahir M., Abboud M. et al., 2008). В настоящее время существует ряд шкал, которые могли бы давать объективную оценку тяжести состояния на основании клинических (Euro SCORE, ACEF score), ангиографических (SYNTAX score) или клинико-ангиографических данных (Functional SYNTAX score, New Risk Classification (NERS), Clinical SYNTAX score (CSS), Global Risk Classification (GRC)), однако в литературе пока нет убедительных данных, свидетельствующих о прогностической ценности той или иной шкалы для оценки исходов и применения той или иной стратегии реваскуляризации в когорте больных ИМпST с МП.

Важнейший фактор успешности лечения больного, перенесшего ИМпST при МП коронарного русла - это доступность второго этапа реваскуляризации в реальной клинической практике, выбор оптимальных сроков которой, к сожалению, ограничен не только отсутствием серьезной доказательной базы, но и организационными аспектами системы здравоохранения. В случае следования рекомендациям и вмешательстве только на инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) в рамках первичного ЧКВ, вопрос об оптимальных сроках выполнения второго этапа реваскуляризации при МП не решен окончательно (Frederick G. Kushner, Mary Hand, Sidney C. Smith, et al., 2009). Потенциальным преимуществом выполнения второго этапа ЧКВ в ближайшем периоде времени после первичного ЧКВ у пациентов с МП является нивелирование риска осложнений со стороны стенозов в артериях, не связанных с областью поврежденного миокарда и укорочение периода госпитализации. Основным недостатком данного подхода заключается в возрастании нагрузки рентгеноконтрастным веществом с увеличением риска возникновения контрастиндуцированной нефропатии (КИН) и риска осложнений при ЧКВ на не связанных с зоной инфаркта артериях (Барбараш Л.С., Ганюков В.И., 2012). С другой стороны, ранний период после перенесенного ИМпST является весьма нестабильным состоянием, что может рассматриваться как далеко не идеальная ситуация для выполнения ЧКВ по поводу стабильных стенозов (Kornowski R., 2008). При этом диффузный спазм коронарных артерий в той или иной степени присутствующий у больных ИМпST, вследствие эндотелиальной дисфункции и высокого уровня

катехоламинов нередко приводит к переоценке значимости степени их сужения (Hanratty C.G., Koyama Y., Rasmussen H.H. et al., 2002).

Отсутствие доказательной базы, касающейся применения стентов с лекарственным покрытием второго поколения у больных ИМпСТ с МП коронарного русла делает актуальным выполнение исследований новых устройств в рамках МС при первичном ЧКВ и этапной реваскуляризации (ЭР). Противоречивые данные об исходах стратегии множественной реваскуляризации при ИМпСТ могут быть связаны с применением неоптимальных видов коронарных стентов у данной тяжелой категории пациентов (Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al., 2010). Тестирование новых устройств в рамках стратегии реваскуляризации, не имеющей доказательной базы и отражения в международных руководствах может способствовать пересмотру существующих рекомендаций.

Малоизученным является влияние мультифокального атеросклероза (МФА) на результаты реваскуляризации среди больных ИМпСТ с МП коронарного русла. Можно предположить, что МФА способен являться независимым предиктором неблагоприятного исхода ЧКВ и индикатором тяжести коронарного атеросклероза (Morillas P., Quiles J., Cordero A. et al., 2009). Однако до настоящего времени окончательно не выяснена роль как условно гемодинамически значимых поражений ( $\geq 50\%$ ), так и гемодинамически не значимых стенозов ( $\leq 50\%$ ) периферических артерий в формировании отдаленного прогноза в данной группе больных.

Таким образом, ряд ключевых вопросов, касающихся выбора оптимальной стратегии реваскуляризации у больных ИМпСТ при МП коронарного русла не имеет достаточной доказательной базы, которая позволила бы улучшить результаты лечения этой тяжелой группы больных в клинической практике. К ним относятся определение места МС в рамках первичного ЧКВ, обоснование оптимальных сроков выполнения второго этапа коронарной реваскуляризации, изучение критериев целесообразности НР и прогностической значимости шкалы «SYNTAX» и МФА, а также тестирование стентов с лекарственным покрытием второго поколения у пациентов с ИМпСТ при МП в рамках различных стратегий реваскуляризации.

С позиции вышеизложенного сформулированы цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

Целью настоящей работы стало определение оптимальных стратегий эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла.

### **Задачи исследования**

На основании цели исследования были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить результаты многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства как стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST в сравнении с поэтапным подходом.
2. Проанализировать результаты применения второй генерации стентов с лекарственным покрытием, содержащим зотаролимус при многососудистом стентировании в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства и поэтапном подходе у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST.
3. Исследовать прогностическую значимость шкалы «SYNTAX» и ее влияние на выбор стратегии реваскуляризации при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.
4. Изучить влияние мультифокального атеросклероза на результаты лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла.
5. Разработать модель дифференцированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла на основании комплексной оценки клинико-демографических и ангиографических факторов.
6. Определить оптимальные сроки выполнения второго этапа коронарной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST с многососудистым поражением.
7. Выполнить анализ использования критериев целесообразной неполной реваскуляризации в когорте пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.

### **Научная новизна**

1. Впервые изучены результаты стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства и этапной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» и при использовании стентов с лекарственным покрытием второго поколения.
2. Впервые проведен анализ оптимальных сроков выполнения второго этапа коронарной реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.
3. Впервые исследованы критерии целесообразной неполной реваскуляризации в когорте пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.

4. Впервые изучена прогностическая значимость шкалы «SYNTAX» и ее влияние на выбор стратегии реваскуляризации при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.
5. Впервые выполнена оценка влияния субклинического и клинического мультифокального атеросклероза на исходы реваскуляризации больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.
6. Впервые разработана модель комплексной оценки факторов риска, позволяющая осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла.

#### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

Результаты современных исследований и регистров не предлагают окончательных и оптимальных подходов к реваскуляризации у больных ИМпST и МП. С учетом полученных в настоящем исследовании результатов, становится очевидным, что МС в рамках первичного ЧКВ может быть безопасной и эффективной опцией лечения больных ИМпST с МП коронарного русла.

Одной из ключевых гипотез, подтвержденной результатами проведенного рандомизированного исследования, была идея о том, что в когорте пациентов с ИМпST и МП, подвергшихся МС при первичном ЧКВ или в рамках поэтапного подхода (8,5±4,2 дней), применение стентов с зотаролимусовым покрытием второго поколения имеет многообещающие результаты, несмотря на исходную тяжесть пациентов, в том числе, обусловленную высокой частотой встречаемости сахарного диабета. Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу о том, что МС (при первичном ЧКВ или поэтапное) с применением второй генерации стентов с лекарственным покрытием безопасно и эффективно, что также может иметь и финансовую целесообразность по сравнению с НР за счет снижения риска осложнений и числа внеплановых ЧКВ. Кроме того, данная стратегия более удобна для пациента на фоне отсутствия необходимости в повторной госпитализации для выполнения экстренного или планового ЧКВ.

Другой важной задачей данного исследования стало определение прогностической роли шкалы «SYNTAX» для исходов реваскуляризации у пациентов с ИМпST при МП, в зависимости от примененных стратегий ЧКВ, что пока не нашло отражения в литературе. Представленные данные доказали, что тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» имеет прогностическую роль у больных ИМпST независимо от применяемой стратегии реваскуляризации. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов ассоциировалась с существенным риском развития ряда неблагоприятных кардиоваскулярных исходов как на протяжении 30 дней наблюдения, так и в течение одного года после первичного ЧКВ.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что другим важнейшим фактором риска, влияющим на исходы реваскуляризации у больных ИМпST является МФА. Это происходит не только в силу его взаимосвязи с тяжестью поражения коронарного русла, но и вследствие его независимой роли в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных. Наиболее важными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения при МФА независимо от реализованной стратегии реваскуляризации стали ИМ и тромбоз стента (ТС). Ценность полученных результатов заключается в том, что они касаются, во-первых, малоизученной когорты больных ИМпST с МП, подвергшихся первичному ЧКВ, во-вторых, была показана прогностическая роль не только гемодинамически значимых стенозов периферических артерий, но и их поражения на 30-50%. В настоящей работе было доказано, что выявление и учет стенозов  $\geq 30\%$  некоронарных сосудистых бассейнов является более эффективным, по сравнению с учетом только гемодинамически значимых поражений в отношении выделения группы пациентов высокого риска развития неблагоприятного отдаленного исхода среди больных ИМпST, подвергшихся первичному ЧКВ.

В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМпST нет четких указаний на необходимый объем и сроки ЧКВ, касающихся сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта у пациентов со стабильной гемодинамикой. В качестве одной из гипотез данного исследования предполагалось, что существует оптимальный период времени, в который выполнение ЧКВ на сосудах, не связанных с областью инфаркта способно улучшать результаты лечения пациентов. Представленные результаты показали преимущество лечения больных ИМпST с МП, как с использованием МС в рамках первичного ЧКВ, так и при выполнении второго этапа реваскуляризации на протяжении 60 дней после индексного события. Данные стратегии, ассоциируясь с безопасностью и высокой доступностью ПР, демонстрируют существенные преимущества перед планированием второго этапа реваскуляризации в сроки, превышающие 60 дней по частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Неполная коронарная реваскуляризация может приводить к увеличению риска смерти, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и снижающей качество жизни стенокардии. В литературе не существует единого общепринятого определения и окончательных критериев НР, дефиниции этого термина разнятся в различных исследованиях. Более того, не существует критериев ЦНР, адаптированных для когорты пациентов с ИМпST. Полученные результаты показали перспективу применения критериев целесообразности НР и в группе пациентов с ИМпST. Результаты исследования продемонстрировали, что НР может являться опцией для пациентов со стеноза-

ми  $\geq 70\%$  небольших коронарных артерий (диаметром 2-2,5 мм) или хронической окклюзией со сформированными коллатеральными, помимо поражения ИЗА и как минимум еще 1 значимого сосуда, которые подвергаются реваскуляризации в рамках МС при первичном ЧКВ или поэтапном подходе. Невыполнение вмешательства на артериях небольшого калибра или хронических окклюзиях после реализации стратегии МС при условии бессимптомного или малосимптомного течения ИБС не сопровождалось увеличением частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с группой ЦНР. Таким образом, еще одним результатом проведенного исследования стало получение данных, подтверждающих возможность эффективного применения критериев ЦНР в когорте больных ИМпСТ без выраженной острой сердечной недостаточности.

На сегодняшний день не разработан подход к дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации у больных ИМпСТ, имеющих МП коронарного русла. В настоящей работе была проведена комплексная оценка совокупности клинико-демографических и ангиографических факторов и разработана модель, позволяющая определять риск неблагоприятного исхода после применения той или иной стратегии реваскуляризации и осуществлять выбор оптимального варианта лечения.

### **Практическая значимость полученных новых научных знаний**

Определение оптимальных стратегий эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при МП коронарного русла позволит осуществлять дифференцированный выбор варианта лечения, аргументировано применять МС в рамках первичного ЧКВ, выполнять второй этап коронарной реваскуляризации в оптимальные сроки, адаптировать критерии целесообразной неполной реваскуляризации для данной когорты больных, применять шкалу «SYNTAX» для прогностической оценки и выбора стратегии восстановления коронарного кровотока при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST, оценить роль субклинического и клинического мультифокального атеросклероза в формировании исходов реваскуляризации, применять оптимальные виды коронарных стентов при чрескожных коронарных вмешательствах по поводу острого инфаркта миокарда у больных высокого риска. Все эти новые знания будут способствовать улучшению результатов лечения больных инфарктом миокарда в области сердечно-сосудистой хирургии, специальности рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения и кардиологии.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных в исследовании результатов, которое было проведено в соответствии с принципами добросовестной клинической практики (Good Clinical Practice) обусловлена одобрением его дизайна Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института, значительным количеством объектов исследования ( $n=327$ ), что дало возможность получить статистически значимые различия между сравниваемыми группами, а также достаточным количеством публикаций (30 тезисов и 24 статьи), в том числе статей в изданиях, рецензируемых ВАК России, отражающих основные положения исследования (19 статей).

### **Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования**

Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации 1975 года, был одобрен Локальным этическим комитетом и зарегистрирован на сайте [www.clinical.gov](http://www.clinical.gov) (NCT01781715).

В исследование включались пациенты с ИМпСТ и МП, которые подверглись первичному ЧКВ (в сроки  $\leq 12$  часам от начала заболевания, или 12-24 часа при сохраняющейся ишемии). Под многососудистым поражением понималось наличие стенозов двух и более основных эпикардиальных артерий и/или их крупных ветвей ( $\geq 2,5$  мм)  $\geq 70\%$ .

Оценка выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла проводилась в соответствии со шкалой «SYNTAX», позволяющей определить тяжесть поражения коронарного русла в баллах.

Все включенные в исследование больные имели длительный ангинозный приступ ( $\geq 30$  мин), начавшийся менее чем за 12 часов (или 12-24 часа при сохраняющейся ишемии) до госпитализации, элевацию сегмента на ЭКГ  $\geq 1$  мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и/или  $\geq 2$  мм в грудных отведениях.

С января 2009 года по декабрь 2013 года в нашем центре было выполнено 1690 первичных ЧКВ. Из этих больных 327 (19,3%) пациентов были включены в исследование. Вся исследуемая группа состояла из 227 последовательных пациентов, которые в период с 2009 по 2011 годы были включены в одноцентровый регистр и 100 больных, вошедших в рандомизированное исследование. Критериями исключения являлись следующие: (1) однососудистое поражение; (2) поражение ствола левой коронарной артерии ( $\geq 50\%$ ); (3) Малый диаметр коронарных артерий ( $\leq 2,5$  мм); (4) тяжелая острая сердечная недостаточность – Killip 3-4 (отек легких или кардиогенный шок); (5) отказ пациента от участия в исследовании; (6) наличие абсолютных противопоказаний к двойной антитромбоцитарной терапии;

Методика выполнения ЧКВ соответствовала рекомендациям по лечению ИМпСТ и рекомендациям по коронарной ангиопластике Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа. Перед началом ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (250-500 мг) и клопидо-

грея (300-600 мг) и нефракционированный гепарин. Процедуры ЧКВ были записаны на CD диски в формате DICOM.

В рамках регистра было проведено пилотное исследование стратегии МС, при этом вид реваскуляризации (многососудистое или этапное) в каждом случае определялся оператором, выполняющим вмешательство. После получения предварительных результатов, показавших безопасность множественного стентирования в рамках первичного ЧКВ, сравнение МС и этапного подхода с жестко лимитированными сроками между вмешательствами, проведено в рандомизированном исследовании с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения, содержащих зотаролимуc. В нем распределение пациентов в группы проводилось слепым методом с использованием закрытых конвертов, содержащих информацию о надлежащем способе реваскуляризации в соотношении 1:1. Дизайн исследования общей когорты пациентов представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования общей когорты пациентов

В дальнейшем, с целью распределения пациентов на подгруппы в зависимости от анатомической тяжести поражения коронарного русла использовался он-лайн калькулятор ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)). Выделяли следующие градации тяжести поражения коронарных артерий по шкале «SYNTAX»: низкая (≤22 баллов), промежуточная (23-32 балла) и тяжелая (≥33 баллов). Принимая во внимание небольшое количество больных с тяжелой градацией поражения коронарного русла, для дальнейшего статистического анализа было решено объединить подгруппы промежуточного (23-32 балла) и тяжелого (≥33 баллов) «SYNTAX» в одну когорту (≥23 баллов).

Базовое медикаментозное сопровождение после ЧКВ подразумевало назначение аспирина, клопидогреля (на 12 месяцев), бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов. Во всех случаях больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Под успешным ЧКВ понимался финальный кровоток по целевым артериям не менее третьей градации TIMI с резидуальным остаточным стенозом ≤20% в отсутствии осложнений.

В рамках рандомизированного исследования после скрининга пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения рандомизировались в одну из двух исследуемых групп: (1) МС в рамках первичного ЧКВ, которое заключалось в имплантации стентов не только в ИЗА, но и в другие коронарные артерии, имеющие стенозы ≥70%, в соответствии с критериями включения в рамках одной процедуры; (2) МС в рамках ЭР, подразумевающее стентирование только ИЗА в рамках первичного ЧКВ и выполнение стентирования других коронарных артерий, имеющих стенозы ≥70% в течение данного госпитального периода (8,6±4,2 дней).

Дизайн исследования рандомизированной когорты пациентов представлен на Рисунке 2.



**ИМпST<12 часов + многососудистое поражение + первичное ЧКВ  
(стенты с лекарственным покрытием второго поколения)  
(n=100)**

**Многососудистое стентирование  
(n=51)**

**Поэтапная реваскуляризация  
(интервал между ЧКВ 8,6±4,2 дня)  
(n=49)**

**Конечные точки исследования (30 дней и 12 месяцев):  
смерть от любой причины, кардиальная смерть, инфаркт миокарда,  
незапланированная повторная реваскуляризация,  
комбинированная конечная точка, тромбоз стента**

Рисунок 2 - Дизайн рандомизированного исследования

Первичными конечными точками исследования были значимые кардиоваскулярные события, под которыми понимались все случаи смерти (кардиальной и не кардиальной), повторный инфаркт миокарда, повторное вмешательство на целевых артериях (TVR) и нецелевых артериях (non-TVR). Кроме того, оценивалась частота комбинированной конечной точки, суммирующей смерть, повторный инфаркт миокарда и незапланированное вмешательство на целевых и нецелевых артериях.

Критериями рецидива инфаркта миокарда были симптомы миокардиальной ишемии, ассоциированные с депрессией или элевацией сегмента ST  $\geq 1$  мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей или  $\geq 2$  мм в двух и более последовательных грудных отведениях длительностью 30 минут и более, а также появление нового зубца Q на ЭКГ, новой полной блокады левой ножки пучка Гиса и/или значимое повышение кардиоспецифических ферментов (МВ фракция креатинфосфокиназы и тропонина). Определенный ТС изучали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium). В зависимости от времени развития тромбоза стента выделяли: острый тромбоз — 0-24 ч; подострый тромбоз — 24 ч-30 дней; поздний тромбоз — 30 дней - 1 год; очень поздний тромбоз — через 1 год после имплантации стента. По вероятности ТС подразделялся на определенный, возможный и вероятный.

Оценка госпитальных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных во время нахождения пациента в клинике. Отдаленные исходы регистрировались на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса спустя 12 месяцев.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета STATISTICA (data analysis software system) version 6.0 (StatSoft, Inc. www.statsoft.com). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения. Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни (при ненормальном распределении) или критерия Стьюдента (для нормально распределенных признаков); при оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Анализ прогностических факторов осуществлялся при помощи расчета отношения шансов с использованием таблиц 2x2. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Для выбора факторов, значимо влияющих на неблагоприятный исход лечения, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. В качестве результативного признака Y использовалась переменная, отражающая исход той или иной стратегии реваскуляризации и принимающая значение Y=0 в случае благоприятного исхода и Y=1 в случае неблагоприятного исхода. Логистические регрессии строились отдельно для каждой группы пациентов. Данные обрабатывались с помощью программы SPSS. Использовался модуль «логистическая регрессия», метод «пошагового включения».

Производилась оценка интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска неблагоприятного исхода лечения. Данный показатель содержал информацию о всех факторах риска и измерялся по количественной шкале. Построение интегрального показателя проводилось по следующему алгоритму. Для каждого j-ого уровня (класса) i-ого фактора риска была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода  $P_{ij}$ . Каждый пациент был представлен точкой (своими координатами, соответствующими значениям факторов риска) в k-мерном пространстве, где k – число факторов риска. В рассмотрение вводился эталонный пациент, т.е.

виртуальный пациент, имеющий по всем факторам риска нулевую вероятность неблагоприятного исхода. Тогда интегральный показатель отражал расстояние до эталонного пациента.

### **Использованное оснащение, оборудование, аппаратура**

Коронарография проводилась с использованием чрескожного трансрадиального или трансфеморального доступа по методике Judkins в катетеризационной лаборатории, оснащенной ангиографической установкой «Innova 2100» (General Electric, США). Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялся при помощи физиологической станции «Solar» (General Electric, США).

Всем пациентам было проведено скрининговое ультразвуковое исследование сердца, ветвей дуги аорты и магистральных артерий нижних конечностей, на основании чего делалось заключение о наличии МФА. С этой целью применялись аппараты «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США) и «Acuson 128XP» (Acuson, США). Для эхокардиографии использовались секторные датчики с частотой 2,5-4 МГц, для ангиологического исследования – линейные датчики с частотой 7-7,5 МГц. Под понятием МФА в настоящем исследовании понималось поражение коронарного бассейна в сочетании со стенозами внекардиальных артерий  $\geq 30\%$  (артерий нижних конечностей и/или экстракраниальных артерий).

### **Личный вклад автора в получение новых научных результатов данного исследования**

При выполнении работы автор лично:

1. Выполнял ангиографические исследования, интервенционные вмешательства у пациентов с ИМпСТ, 30% пациентов оперировано лично автором.
2. Провел анализ 327 историй болезни (клинический статус пациентов, динамический контроль в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде), и создал базу данных в системе Statistica 6.0. При построении таблиц и графиков использовал программы Statistica 6.0, SPSS, Microsoft Word и Microsoft Power Point. Статистическая обработка данных произведена на персональном компьютере с применением пакета программ Statistica 6.0.
3. Провел научную интерпретацию полученных результатов.
4. Опубликовал основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

### **Апробация работы и публикации по теме диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования доложены на Международных конференциях «ASIA PCR» (Сингапур, 2012), «ГСТ Russia» (Москва 2013), XVII и XVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва, 2011, 2012), IV Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (г. Москва, 2011). Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, МБУЗ Кемеровского кардиологического диспансера и Красноярской краевой клинической больницы. Получен патент на изобретение «Способ срочной гибридной реваскуляризации у больных мультифокальным атеросклерозом».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи на 228 страницах. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и клинических примеров. Список литературы насчитывает 208 источников. Работа содержит 36 таблиц и 19 рисунков.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Реализация стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не приводит к возрастанию риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с поэтапным подходом к реваскуляризации.
2. Применение стентов с лекарственным покрытием второй генерации, содержащих зотаролимус при различных стратегиях чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показывает удовлетворительные результаты реваскуляризации.
3. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» имеет прогностическое значение в когорте пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, оказывая существенное влияние на исходы лечения.
4. Мультифокальный атеросклероз является важным фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, увеличивая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий.
5. Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла позволяет осуществлять дифференцированный выбор стратегии реваскуляризации.
6. Существует период времени после инфаркта миокарда, являющийся оптимальным для реализации второго этапа чрескожной коронарной реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении, что приводит к снижению риска неблагоприятных исходов заболевания.
7. Неполная целесообразная реваскуляризация у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST не приводит к увеличению риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении со стратегией целесообразной полной реваскуляризации.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Общая характеристика обследованных больных

Основные клиничко-демографические показатели исследуемой выборки пациентов представлены в Таблице 1. Средний возраст больных не превышал  $59,8 \pm 10,2$  лет, гендерный состав группы характеризовался преобладанием пациентов мужского пола. Среднее значение фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ соответствовало умеренному снижению глобальной сократительной способности миокарда и находилось в диапазоне от 20 до 70%. Подавляющее большинство пациентов страдало артериальной гипертензией, более 20% больных имело такую сопутствующую патологию как сахарный диабет и/или атеросклеротическое поражение периферических артерий (экстракраниальных и/или артерий нижних конечностей). Острая сердечная недостаточность второй градации по шкале Killip была диагностирована практически у каждого седьмого пациента, тогда как резидуальные явления перенесенного ОНМК лишь у 3,7% больных.

**Таблица 1 - Клиничко-демографическая характеристика пациентов общей выборки**

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)	
	абс.	%
Возраст, лет	$59,8 \pm 10,2$ (31-88)	
Мужской пол	208	63,6
Фракция выброса левого желудочка, %	$50,8 \pm 8,1$ (20-70)	
Артериальная гипертензия	287	87,8
Сахарный диабет	66	20,2
Мультифокальный атеросклероз	88	26,9
Постинфарктный кардиосклероз	49	15
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	12	3,7
Острая сердечная недостаточность Killip II	50	15,3

**Таблица 2 - Клиничко-демографическая характеристика рандомизированной выборки пациентов**

Показатели	Рандомизированная выборка (n=100)	
	n	%
Возраст, лет	$59,2 \pm 11,1$	
Мужской пол	65	65
Фракция выброса левого желудочка, %	$51,6 \pm 8,3$	
Артериальная гипертензия	93	93
Сахарный диабет	23	23
Мультифокальный атеросклероз	26	26
Постинфарктный кардиосклероз	8	8
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	0	0
Острая сердечная недостаточность Killip II	11	11

Принимая во внимание тот факт, что отдельный раздел настоящего анализа будет посвящен результатам рандомизированного исследования (NCT01781715), пациенты которого (n=100) вошли в общую когорту (n=327), наряду с основными характеристиками общей группы исследования отдельно будут представлены и данные рандомизированной выборки. В Таблице 2 можно видеть клиничко-демографические показатели данной когорты пациентов. В основном, представленные показатели существенно не отличаются от таковых в общей выборки больных. Это касается среднего возраста ( $59,2 \pm 11,1$  лет), преобладания доли пациентов мужского пола, сохранной фракции выброса левого желудочка, встречаемости сопутствующей патологии и частоты проявлений острой сердечной недостаточности на уровне Killip 2.

В Таблице 3 представлена ангиографическая характеристика общей выборки пациентов, имплантированных стентов и стратегий реваскуляризации.

У большинства исследуемых пациентов был реализован поэтапный подход, подразумевающий ЧКВ в рамках первичной процедуры лишь на ИЗА и стентирование не-ИЗА в отсроченном порядке, тогда как почти 27% больных подверглись МС в рамках одной процедуры. Большинство пациентов имело гемодинамически значимое поражение всех трех основных эпикардальных артерий. Средняя тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» соответствовала промежуточному уровню и колебалась в диапазоне от 4 до 50,5 баллов.

Чаще всего в качестве ИЗА выступала ПКА или ПНА (41,3% и 37,3%, соответственно), тогда как поражение ОА являлась таковой только в 21,4%. Средний объем использованного рентгеноконтрастного вещества не превышал 288 мл и включал как выполнение диагностической, так и лечебной процедуры. Порядка 30% пациентов нуждались в имплантации более чем одного стента в ИЗА и не-ИЗА. Стенты с лекарственным покрытием при ЧКВ на ИЗА и не-ИЗА применялись приблизительно в половине случаев. Характеристики длины и диаметра эндопротезов представлены в Таблице 3.

**Таблица 3 - Ангиографическая характеристика общей выборки пациентов, стратегий реваскуляризации и имплантированных стентов**

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)	
	абс.	%
Одномоментное многососудистое стентирование	91	27,8
Поэтапная реваскуляризация	236	72,2
Интервал между этапами ЧКВ, дней	80,1±57,9	
Трехсосудистое поражение	182	55,7
Тяжесть поражения по шкале «SYNTAX», баллы	20,8±8,4 (4-50,5)	
ПНА ИЗА	122	37,3
ОА ИЗА	70	21,4
ПКА ИЗА	135	41,3
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	288,1±126,9 (100-750)	
Доза излучения, мГу	3068,5±1479,8 (750-10000)	
Среднее количество стентов в ИЗА	1,3±0,7	
DES в ИЗА	173	52,9
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1,3±0,5	
DES в не ИЗА	157	48
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	21,4±7,6	
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,3±0,5 (2,5-4)	
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	18,8±7,2	
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,1±0,7	

ИЗА – инфаркт-зависимая артерия; DES – стенты с лекарственным покрытием; не-ИЗА – не инфаркт-зависимая артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия;

В Таблице 4 обозначена ангиографическая характеристика пациентов, имплантированных стентов и стратегий реваскуляризации в рандомизированной выборке. Благодаря использованной методике рандомизации (метод конвертов), соотношение пациентов в исследованных группах (одномоментное МС и ЭР) составило приблизительно 1:1.

Обязательным условием исследования было выполнение второго этапа ЧКВ на сосудах, не связанных с инфарктом в течение госпитального периода. Данный интервал составил 8,6±4,2 дней. Значительное количество пациентов имело трехсосудистое гемодинамически значимое поражение коронарного русла (44%) и средняя тяжесть поражения по шкале «SYNTAX» составила 18,4±7,7 балла. ПКА и ПНА являлись ИЗА в большинстве случаев (47% и 40%, соответственно), при этом поражение ОА являлась причиной инфаркта только у 13% пациентов.

Дизайн исследования предполагал использование идентичных стентов с лекарственным покрытием второй генерации в 100% случаев. В каждом случае имплантировались стенты, покрытые зотаролимузом «Resolute Integrity». Характеристика стентов представлена в Таблице 4.

**Таблица 4 - Исходная ангиографическая характеристика рандомизированной выборки пациентов**

Показатели	Рандомизированная выборка (n=100)	
	n	%
Одномоментное многососудистое стентирование	51	51
Поэтапная реваскуляризация	49	49
Интервал между этапами ЧКВ, дней	8,6±4,2	
Трехсосудистое поражение	44	44
«SYNTAX», баллы	18,4±7,7	
ПНА ИЗА	40	40
ОА ИЗА	13	13
ПКА ИЗА	47	47
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	331,8±136,7 (100-750)	
Доза излучения, mGy	2592,2±912,5 (905-6800)	
Среднее количество стентов в ИЗА	1,35±0,6	
DES в ИЗА		100
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1,3±0,6	
DES в не ИЗА		100
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	22,5±6,7	
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,4±0,4	
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	19,6±6,3	
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,2±0,5	

ИЗА – инфаркт-зависимая артерия; DES – стенты с лекарственным покрытием; не-ИЗА – не инфаркт-зависимая артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия;

Таким образом, как дизайн регистрового, так и рандомизированного исследования был направлен на включение в анализ однородной когорты пациентов с ИМпST и МИ, которые подвергались различным чрескожным стратегиям реваскуляризации в сроки, не превышающие 12 часов от момента развития симптомов заболевания. Исследуемая выборка характеризовалась преобладанием пациентов мужского пола с сохранной глобальной сократительной способностью левого желудочка и существенной долей больных с сахарным диабетом и МФА. Значительное количество пациентов имело трехсосудистое поражение эпикардиальных артерий умеренной тяжести по шкале «SYNTAX». В общей выборке примерно в половине случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, тогда как в рамках рандомизированного исследования применялись однородные стенты с лекарственным покрытием (зотаролимус) второго поколения.

#### **Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования**

Из 327 пациентов, вошедших в общую группу исследования в 91 случае (27,8%) была реализована стратегия МС в рамках первичного ЧКВ, тогда как у 236 больных (72,2%) применялся поэтапный подход. В данном разделе будет представлено сопоставление тридцатидневных результатов одномоментного и поэтапного подхода при реваскуляризации миокарда.

Таблица 5 демонстрирует тридцатидневные результаты изучаемых стратегий реваскуляризации. В обеих исследуемых группах на протяжении 30 дней наблюдения количество фатальных исходов от всех причин значимо не различалось и составило 3,3% и 4,7% в когорте пациентов с одномоментным и поэтапным стентированием. Следует отметить, что абсолютное большинство случаев смерти (93%) носили кардиальный характер. Из трех фатальных исходов в группе МС два были связаны с прогрессированием острой сердечной недостаточности (в одном случае после неуспешного ЧКВ на артерии, не связанной с зоной инфаркта, в другом при воздушной эмболии правой коронарной артерии при окклюзии передней нисходящей и ветви тупого края), тогда как еще один случай смерти произошел на вторые сутки после неуспешного ЧКВ ИЗА от разрыва миокарда и гемотампонады.

Из 11 случаев смерти в группе ЭР один пациент умер от острого нарушения мозгового кровообращения, тогда как 10 от кардиальной причины. Из этих 10 случаев 4 были обусловлены прогрессированием острой сердечной недостаточности на фоне значительного объема повреждения миокарда и/или при неуспешном ЧКВ, причиной еще 2 случаев стал разрыв миокарда с гемотампонадой. В оставшихся 4 случаях причиной был подострый ТС, приведший к рецидиву острого коронарного синдрома и необходимости экстренного повторного вмешательства на целевом сосуде.

**Таблица 5 - Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	3	3,3	11	4,7	0,8
Кардиальная смерть	3	3,3	10	4,2	0,9
Инфаркт миокарда	1	1,1	8	3,4	0,4
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	1	1,1	7	3	0,2
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	2	1,3	0,8
Комбинированная конечная точка*	3	3,3	15	6,4	0,4
Тромбоз стента	1	1,1	7	3	0,6

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

По частоте повторного ИМ группы также не различались, встречаемость этого осложнения на протяжении 30 дней составила 1,1% и 3,4%, соответственно. Следует отметить, что единственный инфаркт миокарда в группе МС был обусловлен тромбозом одного из трех имплантированных стентов, произошедшего на 14 сутки после ЧКВ. С учетом малого диаметра стента (2,5 мм) и отсутствия признаков ишемии на момент выполнения коронарографии повторная реваскуляризация целевого сосуда данному больному не выполнялась. В группе ЭР отмечено 8 случаев ИМ, при этом причиной 7 из них являлся определенный ТС, тогда как у двух пациентов ИМ развился вследствие дестабилизации стенозов в не-ИЗА. В данной группе в 7 случаях выполнена повторная экстренная реваскуляризация целевого сосуда, при этом в 2 случаях проведена незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда.

Таким образом, анализ тридцатидневных результатов стратегий реваскуляризации в общей группе пациентов продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами по изучаемым конечным точкам. Однако отмечена некоторая тенденция к большей частоте фатального исхода, ТС, ИМ и незапланированной повторной реваскуляризации целевого и нецелевого сосуда в группе поэтапного подхода к стентированию коронарных артерий.

#### **Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования**

В данном разделе представлено сопоставление годовых результатов одномоментного и поэтапного подхода при реваскуляризации миокарда.

Таблица 6 демонстрирует годовые результаты изучаемых стратегий реваскуляризации. Несмотря на то, что в обеих исследуемых группах на протяжении 12 мес. наблюдения статистически значимых различий в частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий не получено, в когорте пациентов с поэтапным подходом данный риск был выше. Так, количество фатальных исходов от всех причин составило 3,3% и 5,9% у пациентов с одномоментным и поэтапным стентированием, соответственно. Структура и количество фатальных исходов от всех причин в группе МС, показанная на этапе тридцати дней к двенадцати месяцам наблюдения не изменилась, тогда как в группе поэтапного подхода она дополнилась тремя случаями (один больной умер спустя 6 мес. от онкопатологии, еще двое – от ИМ вследствие ТС через 4 и 6 мес. после ЧКВ). В обоих случаях смерти от инфаркта вследствие ТС в группе ЭР пациентам выполнялось экстренное повторное вмешательство на целевых сосудах (Таблица 6).

Структура нефатальных инфарктов в группе поэтапного подхода к 12 мес. наблюдения пополнилась шестью случаями. Два из них были обусловлены ТС, произошедшими через 4 и 6 мес. после ЧКВ на фоне приема стандартной двойной антитромбоцитарной терапии. Еще два инфаркта развились вследствие дестабилизации стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда. В обоих этих случаях были выполнены экстренные ЧКВ. Оставшиеся два инфаркта имели другой генез, один из них был обусловлен интраоперационным повреждением миокарда во время запланированного ЧКВ на стенозе, не связанным с зоной первичного инфаркта, второй развился у пациента с 45% стенозом в стентированном сегменте и хронической окклюзией ветви тупого края при 60% стенозе правой коронарной артерии.

В группе МС с тридцатидневного периода наблюдения количество нефатальных ИМ увеличилось на 2. Оба они были обусловлены ТС, развившимся спустя 3 и 6 мес. после ЧКВ на фоне нерегулярного приема препаратов двойной антитромбоцитарной терапии. В одном из этих случаев выполнено экстренное вмешательство на целевом сосуда, в другом вмешательства не проводилось в связи с поздним поступлением пациента в клинику. Еще одно повторное ЧКВ было выполнено у пациента в связи с развитием у него клинически значимого рестеноза в стенте без лекарственного покрытия спустя 11 мес. после его имплантации (Таблица 6).

Отмечена тенденция к более частой встречаемости такого интегрального показателя как комбинированная конечная точка среди пациентов группы ЭР по сравнению с больными группы МС, 10,2% против 7,7%, однако эти различия не достигли статистической значимости (Таблица 6).

**Таблица 6 - Годовые результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	3	3,3	14	5,9	0,5
Кардиальная смерть	3	3,3	12	5,1	0,7
Инфаркт миокарда	3	3,3	16	6,8	0,3
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	4	4,4	13	5,5	0,9
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	4	1,7	0,5
Комбинированная конечная точка*	7	7,7	24	10,2	0,6
Тромбоз стента	3	3,3	11	4,7	0,8

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между встречаемостью неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах на протяжении 12 мес. наблюдения, пациенты, у которых был реализован поэтапный подход имели более высокий риск любого из учитываемых осложнений (Таблица 6).

#### **Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте исследования**

В рамках анализа 30-дневных результатов различных стратегий реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации в рандомизированном исследовании не получено статистически значимых различий по конечным точкам между исследуемыми группами (Таблица 7).

В выборке пациентов, подвергшихся поэтапному ЧКВ неблагоприятных кардиоваскулярных событий зарегистрировано не было, тогда как среди больных, которым выполнялось одномоментное МС при первичном ЧКВ имел место один случай кардиальной смерти от прогрессирующей острой сердечной недостаточности у пожилой пациентки, произошедшей на седьмые сутки после индексного события и ЧКВ, осложнившегося воздушной эмболией правой коронарной артерии при окклюзии передней межжелудочковой и ветви тупого края.

В этой же группе пациентов имел место один случай тромбоза одного из трех имплантированных стентов, произошедший на 14 сутки после ЧКВ у пожилого больного с сахарным диабетом, ставший причиной нефатального ИМ. С учетом малого диаметра стента (2,5 мм) и отсутствия признаков ишемии на момент выполнения коронарографии повторная реваскуляризация целевого сосуда данному больному не выполнялась.

**Таблица 7 - Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных рандомизированной выборки**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=51)		Поэтапная реваскуляризация (n=49)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	1	2	0	0	0,98
Кардиальная смерть	1	2	0	0	0,98
Инфаркт миокарда	1	2	0	0	0,98
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	0	0	-
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка*	2	4	0	0	0,5
Тромбоз стента (по количеству стентов))	1\128	0,8	0\137	0	0,97

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда



## Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте исследования

В рамках анализа годовых результатов различных стратегий реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации в рандомизированном исследовании не получено статистически значимых различий по конечным точкам между исследуемыми группами (Таблица 8).

В выборке пациентов, подвергшихся поэтапному ЧКВ спустя 6 мес. после индексного события был зарегистрирован единственный случай смерти, носящий некардиальный характер (рак прямой кишки), при этом, дополнительных к тридцатидневым результатам фатальных событий в группе МС отмечено не было (Таблица 8).

**Таблица 8 - Годовые результаты реваскуляризации в группах больных рандомизированной выборки**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=51)		Поэтапная реваскуляризация (n=49)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	1	2	1	2	0,6
Кардиальная смерть	1	2	0	0	0,98
Инфаркт миокарда	3	5,9	0	0	0,98
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	2	3,9	0	0	0,5
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка*	4	7,8	1	2	0,4
Тромбоз стента (по количеству стентов)	3\128	2,3	0\137	0	0,2
Тромбоз стента (по количеству пациентов)	3	5,9	0	0	0,3

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Среди пациентов, подвергшихся одномоментному МС в рамках первичного ЧКВ дополнительно произошло 2 случая ТС, ставших причиной нефатального ИМ и показанием к экстренной повторной реваскуляризации целевых сосудов. Эти неблагоприятные события стали следствием досрочной несанкционированной отмены пациентами двойной антитромбоцитарной терапии спустя 3 и 6 мес. после ЧКВ, соответственно. Характерным является то, что в каждом из этих случаев отмечался тромбоз лишь одного из трех имплантированных стентов в артериях, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда.

Таким образом, годовые исходы реваскуляризации в группах МС и поэтапного подхода с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации статистически значимо не различались. Следует отметить, что стратегия одномоментного МС в представленных результатах представляется более сопряженной с риском неблагоприятных исходов на протяжении 12 мес. наблюдения. Это связано с развитием ТС у трех пациентов. Однако очевидно, что наиболее значимыми факторами данного осложнения являлась не стратегия МС, а несанкционированная отмена пациентами антитромбоцитарных препаратов.

## Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»

На протяжении 30 дней наблюдения отмечены следующие результаты стратегий МС и ЭР в зависимости от тяжести поражения коронарного русла. В группе МС не отмечено значимых различий по основным конечным точкам исследования между подгруппами пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарного русла по шкале «SYNTAX», тогда как в группе ЭР больные с тяжелым коронарным атеросклерозом имели статистически значимые различия по сравнению с пациентами с умеренной тяжестью по шкале «SYNTAX» по частоте всех случаев смерти, кардиальной смерти и комбинированной конечной точки (Таблица 9).

Так, риск кардиальной смерти у пациентов с высокой тяжестью стенозирования колебался в пределах от 7,4-8%, тогда как среди больных с умеренной тяжестью 1,6-2%. При этом комбинированная конечная точка составила 11,1-11,5% и 1,6-4%, соответственно. Единственный фатальный исход в подгруппе пациентов с умеренным поражением коронарного русла, которым выполнялась стратегия МС был связан с разрывом миокарда и гемотампонадой на вторые сутки после неуспешного ЧКВ на ИЗА. Два случая смерти в подгруппе тяжелого коронарного поражения данной группы были обусловлены прогрессированием острой сердечной недостаточности (у одного пациента после неуспешного ЧКВ на артерии, не связанной с зоной инфаркта и после ЧКВ, осложнившегося воздушной эмболией правой коронарной артерии на фоне окклюзии передней нисходящей и ветви тупого края). Из трех случаев кардиальной смерти в подгруппе умеренного поражения коронарного русла группы поэтапной реваскуляризации 2 были обусловлены вероятным подострым ТС (спустя 2 и 4 недели после ЧКВ), еще один – прогрессированием острой сердечной недостаточности. В подгруппе пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом данной группы имело место 7 случаев кардиальной смерти, 3 из которых являлись следствием подострого ТС с развитием ИМ и выполнением экстренного вмешательства на целевых сосудах, 2 пациента умерли от разрыва

миокарда с гемотампонадой, спустя сутки после ЧКВ, еще 2 от прогрессирующей острой сердечной недостаточности после неуспешного ЧКВ (Таблица 9).

**Таблица 9 - Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	SYNTAX ≤22 (n=64)		SYNTAX ≥23 (n=27)			SYNTAX ≤22 (n=149)		SYNTAX ≥23 (n=87)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	1,6	2	7,4	0,4	3	2	8	9,2	0,03
Кардиальная смерть	1	1,6	2	7,4	0,4	3	2	7	8	0,06
Инфаркт миокарда	0	0	1	3,7	0,6	3	2	5	5,7	0,2
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	0	0	-	2	1,3	4	4,6	0,3
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-	1	0,7	1	1,1	0,7
Комбинированная конечная точка*	1	1,6	3	11,1	0,1	6	4	10	11,5	0,05
Тромбоз стента	0	0	1	3,7	0,6	4	2,7	4	4,6	0,7

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

В группе МС отмечен лишь один случай нефатального ИМ в подгруппе тяжелого поражения коронарных артерий, который был обусловлен тромбозом одного из трех имплантированных стентов. В подгруппе умеренного поражения коронарного русла группы поэтапной реваскуляризации имели место 3 нефатальных ИМ, 2 из которых развились по причине подострого ТС, что послужило показанием к экстренному вмешательству на целевых сосудах, тогда как еще один произошел вследствие дестабилизации стеноза в артерии, не связанной с первичным ИМ и стал основанием для экстренного незапланированного ЧКВ (Таблица 9).

В группе больных МС отмечен один случай ТС, произошедший у пациента с высокой тяжестью поражения по шкале «SYNTAX» (3,7%). Среди пациентов, подвергающихся ЭР риск развития этого осложнения был также выше у больных с более высоким значением показателя по шкале «SYNTAX», 4,6% против 2,7%, соответственно (Таблица 9).

Таким образом, на протяжении 30 дней наблюдения показаны худшие результаты реваскуляризации у пациентов с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» ≥23 баллов, достигшие статистически значимых различий между подгруппами пациентов группы ЭР. Это прежде всего касалось как частоты всех случаев смерти и кардиальной смерти и комбинированной конечной точки.

### **Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»**

На протяжении 12 месяцев наблюдения отмечены следующие результаты стратегий МС и ЭР в зависимости от тяжести поражения коронарного русла. В группе МС отмечены статистически значимые различия между подгруппами пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарного русла по шкале «SYNTAX» по таким конечным точкам исследования, как комбинированная конечная точка и ТС. Это было обусловлено регистрацией двух новых случаев ТС в подгруппе тяжелого поражения спустя 3 и 6 мес. после ЧКВ на фоне несанкционированной отмены пациентами двойной антитромбоцитарной терапии. Каждый из этих тромбозов стал причиной нефатального ИМ и поводом для выполнения незапланированного экстренного вмешательства на целевых сосудах (Таблица 10).

В группе ЭР больные с тяжелым коронарным атеросклерозом также имели статистически значимые различия по сравнению с пациентами с умеренной тяжестью по шкале «SYNTAX». Это касалось частоты всех случаев смерти, кардиальной смерти и комбинированной конечной точки. Структура смертельных исходов в подгруппе умеренной тяжести коронарного русла в сравнении с тридцатидневным периодом наблюдения дополнилась одним случаем некардиальной смерти через 6 мес. после индексного события (рак прямой кишки), в то время как в подгруппе с тяжелым поражением зарегистрировано 2 новых случая тромбоза стентов спустя 4 и 6 мес. после ЧКВ на фоне стандартной двойной антитромбоцитарной терапии, что стало причиной ИМ и повторной реваскуляризации (Таблица 10).

В каждой из подгрупп когорты пациентов, определенных к ЭР в сравнении с 30-дневными результатами отмечено по 4 новых случая нефатальных ИМ. В подгруппе больных с умеренной тяжестью поражения коронарного русла причинами данного осложнения в первом случае спустя 2 мес. после ЧКВ стало множественное поражение коронарного русла, включающее окклюзию ветви тупого края, 60% стеноз правой коронарной артерии и 45% стеноз в стенке передней нисходящей артерии. Повторная реваскуляризация у данного больного не проводилась в

связи с поздним поступлением в клинику. У второго пациента спустя 11 мес. после индексного события произошла дестабилизация стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного инфаркта, что стало показанием к экстренному ЧКВ на данном стенозе. Третий случай инфаркта был вызван ТС, произошедшим спустя 6 мес. после ЧКВ на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии, тогда как четвертый явился интраоперационным повреждением миокарда во время планового ЧКВ на сосуде, не связанном с первичным инфарктом. Пять случаев незапланированного вмешательства на целевом сосуде в данной подгруппе пациентов стали следствием рестеноза в стентах без лекарственного покрытия спустя 4-12 мес. после эндоваскулярной процедуры.

В подгруппе больных с тяжелым поражением коронарного русла по шкале «SYNTAX», определенных к поэтапной реваскуляризации из четырех ИМ два оказались фатальными, и их причины были описаны выше, тогда как 2 нефатальных инфаркта были связаны с дестабилизацией стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного инфаркта спустя 7 мес. после ЧКВ и с тромбозом стента через 4 мес. после индексного события при стандартной двойной антитромбоцитарной терапии, соответственно. Один случай повторного ЧКВ на целевом сосуде в данной подгруппе был обусловлен рестенозом в стенте без лекарственного покрытия спустя 4 мес. после процедуры.

**Таблица 10 - Годовые результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	SYNTAX ≤22 (n=64)		SYNTAX ≥23 (n=27)			SYNTAX ≤22 (n=149)		SYNTAX ≥23 (n=87)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	1,6	2	7,4	0,4	4	2,7	10	11,5	0,01
Кардиальная смерть	1	1,6	2	7,4	0,4	3	2	9	10,3	0,01
Инфаркт миокарда	0	0	3	11,1	0,04	7	4,7	9	10,3	0,2
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	1	1,6	2	7,4	0,4	7	4,7	8	9,2	0,3
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-	2	1,3	2	2,3	0,9
Комбинированная конечная точка*	2	3,2	5	18,5	0,04	12	8	17	19,5	0,02
Тромбоз стента	0	0	3	11,1	0,04	5	3,4	7	8	0,2

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, на протяжении 12 мес. наблюдения показаны худшие результаты реваскуляризации у пациентов с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» ≥23 баллов, достигшие статистически значимых различий между подгруппами пациентов как группы ЭР, так и когорты больных, определенных к МС.

### **Прогностическая роль тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» при оценке годового периода**

С целью изучения прогностической значимости тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» пациенты общей исследуемой когорты были разделены на 2 группы: со значением данного параметра ≤22 и ≥23 баллов. На протяжении 12 месяцев наблюдения было показано значительное влияние данного параметра на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Так, в группе пациентов со значением «SYNTAX» ≤22 баллов зарегистрировано 5 фатальных исходов, 4 из которых носили кардиальный характер. Единственный случай некардиальной смерти произошел у больной спустя 6 месяцев после индексного события от онкопатологии кишечника. Случаи кардиальной смерти были обусловлены: разрывом миокарда и гемотампонадой на вторые сутки после неуспешного ЧКВ ИЗА, двумя случаями вероятного ТС спустя 2 недели и 1 месяц после ЧКВ, внезапной остановкой кровообращения у больного с критическим множественным поражением коронарного русла после первичного ЧКВ, ожидающего операции КШ в госпитальном периоде. В этой же группе больных было отмечено 7 нефатальных ИМ, 3 из них развились вследствие ТС в интервал времени от 3 дней до 6 месяцев после первичного ЧКВ, 2 случая произошли на фоне дестабилизации стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда в сроки от 3 недель до 11 месяцев после индексного события и стали поводом для экстренного ЧКВ, еще один ИМ явился осложнением планового ЧКВ на артериях, не связанных с областью первичного инфаркта через 12 месяцев, и последний случай произошел у пациента через 2 месяца после индексного события при 45% стенозе внутри стента в ИЗА, 60% стенозе правой коронарной артерии и окклюзии ветви тупого края. Шесть случаев из 10 повторного вмешательства на целевом сосуде были обусловлены развитием рестеноза в стенте во временном интервале от 4 до 12 месяцев после первичного ЧКВ, тогда как оставшиеся 4 были связаны с ТС (Таблица 11).

В группе больных с тяжестью поражения коронарного русла  $\geq 23$  баллов выявлено 12 фатальных исходов, 11 из которых носили кардиальный характер. Единственный случай некардиальной смерти произошел у пациента спустя 2 недели после первичного ЧКВ от острого нарушения мозгового кровообращения. Пять случаев смерти стали результатом ТС в сроки от 8 дней до 6 месяцев после первичного ЧКВ, три фатальных события были следствием неуспешного ЧКВ и прогрессирующего характера острой сердечной недостаточности. Двое больных умерли от разрыва миокарда и гемотампонады в течение суток после ЧКВ вследствие позднего поступления в стационар и большого объема некроза и последний случай был связан с аэрозмболией ПКА у больной с тромботической окклюзией передней нисходящей ветви и субтотальным стенозом ОА. Несмотря на полную реваскуляризацию бассейна левой коронарной артерии, больная умерла при прогрессирующих явлениях острой сердечной недостаточности спустя неделю. Только 1 случай из 9 повторных вмешательств на целевых артериях стал следствием формирования рестеноза в стенке через 12 месяцев после первичного ЧКВ, в то время как другие 8 выполнялись по поводу ТС (Таблица 11).

**Таблица 11 - Годовые результаты реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»**

Показатели	SYNTAX $\leq 22$ баллов (n=213)		SYNTAX $\geq 23$ баллов (n=114)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	5	2,3	12	10,5	0,004
Кардиальная смерть	4	1,9	11	9,6	0,003
Инфаркт миокарда	7	3,3	12	10,5	0,02
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	10	4,7	9	7,9	0,4
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	2	0,9	2	1,8	0,9
Комбинированная конечная точка*	10	4,7	12	10,5	0,008
Тромбоз стента	4	1,9	10	8,8	0,008

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, была показана высокая прогностическая ценность тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» по влиянию на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов после первичного ЧКВ. В частности, значение данного показателя на уровне 23 баллов и выше приводили к статистически значимому возрастанию частоты смерти, ИМ и ТС, равно как и комбинированной конечной точки (Таблица 11). Наиболее значимыми неблагоприятными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения, ассоциированными с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов стали: (1) смерть от любой причины – ОШ 4,9 (95% ДИ,  $p=0,004$ ); (2) кардиальная смерть – ОШ 5,6 (95% ДИ,  $p=0,004$ ); (3) ИМ – ОШ 3,5 (95% ДИ,  $p=0,01$ ); (4) комбинированная конечная точка – ОШ 2,4 (95% ДИ,  $p=0,05$ ); (5) ТС – ОШ 5 (95% ДИ,  $p=0,007$ ).

### **Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза**

В течение 30 дней наблюдения в общей группе исследования было зарегистрировано 14 случаев смерти от всех причин, при этом 13 из 14 случаев имели кардиальный характер. В когорте пациентов, которым выполнено одномоментное МС в рамках первичного ЧКВ отмечено 3 случая кардиальной смерти, 2 в подгруппе с МФА 1 и без такового. В подгруппе МФА фатальный исход был обусловлен неуспешным ЧКВ на ИЗА и гемотампонадой, развившейся на вторые сутки после процедуры стентирования артерии, не связанной с зоной инфаркта. Среди пациентов без МФА смерть на седьмые сутки была обусловлена прогрессирующей острой сердечной недостаточностью у пожилой больной после ЧКВ, осложнившегося воздушной эмболией правой коронарной артерии на фоне окклюзии передней нисходящей артерии и ветви тупого края. В другом случае, причиной являлась прогрессирующая острая сердечная недостаточность после успешного ЧКВ ИЗА и неуспешного ЧКВ не-ИЗА (Таблица 12).

В группе больных, подвергшихся ЭР на протяжении 30 дней наблюдения отмечено 11 смертельных исходов, 10 из которых являлись кардиальными, тогда как 1 случай произошел по причине острого нарушения мозгового кровообращения у пациента с МФА. В подгруппе пациентов с МФА зарегистрировано 3 случая кардиальной смерти, причинами которых явились в одном случае подострый ТС (на вторые сутки после ЧКВ), тогда как в двух других смерть наступила на фоне прогрессирующих явлений острой сердечной недостаточности на 15 и 20 сутки, соответственно. Среди больных данной группы, имеющих МФА 3 случая фатального исхода из 7 были обусловлены ТС (на 8, 21 и 24 день после ЧКВ), у двух больных смерть произошла на фоне гемотампонады спустя сутки после ЧКВ, причиной еще 2 случаев стала прогрессирующая острая сердечная недостаточность, развившаяся после неуспешного ЧКВ ИЗА (Таблица 12).

Таким образом, подавляющее большинство фатальных исходов на протяжении 30 дней наблюдения имели кардиальный характер с основными причинами в виде прогрессирования острой сердечной недостаточности на

фоне значительного объема повреждения миокарда и/или неуспешного ЧКВ, а также в связи с развитием подострого ТС на фоне приема стандартных доз препаратов двойной антитромбоцитарной терапии.

Следует отметить, что несмотря на отсутствие статистически значимых различий, большинство случаев смерти как в группе одномоментного МС, так и при поэтапном подходе отмечено в подгруппах пациентов с МФА, 5% и 5,9%, соответственно, при этом в когортах больных без МФА частота данного события не превышала 2,8-4,2% (Таблица 12).

При анализе встречаемости других неблагоприятных кардиоваскулярных событий статистически значимых различий между подгруппами пациентов с МФА и без МФА внутри групп больных, подвергавшихся МС и ЭР получено не было. Тем не менее, частота каждого неблагоприятного события была выше среди больных с МФА по сравнению с пациентами без такового, при этом наиболее выраженная тенденция к такому различию отмечена по встречаемости инфаркта миокарда в группе ЭР, 7,4% против 1,8%, соответственно ( $p=0,08$ ).

**Таблица 12 - Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	МФА (n=20)		Без МФА (n=71)			МФА (n=68)		Без МФА (n=168)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	5	2	2,8	0,8	4	5,9	7	4,2	0,8
Кардиальная смерть	1	5	2	2,8	0,8	3	4,4	7	4,2	0,8
Инфаркт миокарда	1	5	0	0	0,5	5	7,4	3	1,8	0,08
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	0	0	-	3	4,4	4	2,4	0,7
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-	2	2,9	0	0	0,1
Комбинированная конечная точка*	1	5	2	2,8	0,8	5	7,4	7	4,2	0,5
Тромбоз стента	1	5	0	0	0,5	3	4,4	4	2,4	0,7

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Кроме того, лишь среди пациентов с МФА данной группы были отмечены случаи дестабилизации стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного ИМ, что приводило к развитию острого коронарного синдрома и необходимости выполнения экстренного незапланированного вмешательства на этих сосудах (Таблица 12).

### **Прогностическая роль мультифокального атеросклероза у больных ИМпСТ при оценке тридцатидневных результатов ЧКВ**

С целью определения прогностической значимости МФА в когорте пациентов с ИМпСТ был выполнен анализ частоты тридцатидневных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в объединенной группе больных (МС и ЭР).

Из 14 случаев с фатальными исходами на протяжении 30 дней наблюдения 5 (5,7%) произошли в выборке пациентов с МФА, тогда как 9 (3,8%) среди больных без МФА. Один случай смерти в группе МФА носил некардиальный характер – острое нарушение мозгового кровообращения. Другими причинами смерти больных данной группы стали подострый ТС ( $n=2$ ), прогрессирование острой сердечной недостаточности ( $n=1$ ) и разрыв миокарда с гемотампонадой ( $n=1$ ) на вторые сутки после неуспешного ЧКВ.

Пациенты с МФА по сравнению с больными без МФА оказались значительно более уязвимыми по риску развития ИМ, 6,8% против 1,3%, соответственно ( $p=0,02$ ). При этом, среди пациентов с МФА в 4 из 6 случаев причиной инфаркта являлся подострый ТС, тогда как в 2 остальных дестабилизация стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда. Комбинированная конечная точка также значительно чаще регистрировалась в группе больных с поражением экстракардиальных сосудистых бассейнов, 11,4% против 4,6%, соответственно (Таблица 13).

Таким образом, МФА явился фактором, приводящим к существенному возрастанию риска ИМ и комбинированной конечной точки у пациентов с ИМпСТ после ЧКВ на протяжении 30 дней наблюдения. Кроме этого, отмечено увеличение частоты фатального исхода, повторного незапланированного вмешательства на целевых и нецелевых коронарных артериях, ТС.

**Таблица 13 - Тридцатидневные результаты ЧКВ в объединенной группе больных общей выборки (многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация) в зависимости от наличия или отсутствия МФА**

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)				P
	МФА (n=88)		Без МФА (n=239)		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	5	5,7	9	3,8	0,6
Кардиальная смерть	4	4,5	9	3,8	0,9
Инфаркт миокарда	6	6,8	3	1,3	0,02
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	3	3,4	4	1,7	0,6
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVР)	2	2,3	0	0	0,1
Комбинированная конечная точка*	10	11,4	11	4,6	0,04
Тромбоз стента	4	4,5	4	1,7	0,3

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

### **Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза**

По сравнению с тридцатидневным этапом наблюдения, на протяжении последующих 11 месяцев в группе пациентов, подвергшихся МС число неблагоприятных кардиоваскулярных событий дополнилось двумя случаями ТС, ставшими причиной нефатального ИМ в подгруппе пациентов без МФА в сроки спустя 3 и 6 месяцев, соответственно после индексного события. Оба случая тромбоза были обусловлены несанкционированной досрочной отменой пациентами двойной антитромбоцитарной терапии. В одном из этих случаев выполнено экстренное вмешательство на целевом сосуде, в другом последнее не выполнялось в связи с поздним поступлением больного в клинику. Еще один эпизод незапланированного вмешательства на целевом сосуде в данной подгруппе пациентов был обусловлен рестенозом в стенте без лекарственного покрытия, спустя 11 месяцев после первичного ЧКВ (Таблица 14).

Подгруппа больных с МФА группы ЭР выглядела наиболее драматично. В средне-отдаленном периоде наблюдения структура неблагоприятных исходов здесь пополнилась двумя случаями ТС (через 4 и 6 месяцев вследствие досрочной отмены двойной антитромбоцитарной терапии), ставших причиной фатальных ИМ, по поводу которых проводились экстренные вмешательства на целевых сосудах. Еще один эпизод ТС в данной подгруппе спустя 4 месяца после индексного события привел к развитию нефатального ИМ и необходимости в экстренной повторной реваскуляризации целевого сосуда. Среди пациентов без МФА данной группы за указанный период наблюдения произошла одна некардиальная смерть (спустя 6 месяцев после первичного ЧКВ от онкопатологии кишечника). Кроме того, дополнительно к тридцатидневным результатам, были диагностированы 4 ИМ, один из которых развился через 2 месяца после индексного события у больного с 45% стенозом внутри стента при пограничном поражении ПКА и окклюзии ветви тупого края. Второй случай ИМ произошел вследствие дестабилизации стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда через 11 месяцев после индексного события. Третий эпизод развился вследствие ТС через 6 месяцев после первичного ЧКВ на фоне отмены двойной антитромбоцитарной терапии. Повторного вмешательства на целевом сосуде в данном случае не выполнялось в связи с поздним поступлением больного в клинику. И, наконец, четвертый ИМ являлся интраоперационным осложнением планового ЧКВ на артерии, не связанной с зоной первичного инфаркта спустя 12 месяцев. В данной же подгруппе были зарегистрированы 3 рестеноза в стентах без лекарственного покрытия, спустя 5, 6 и 12 месяцев после первичного ЧКВ, соответственно. У всех этих пациентов выполнено повторное ЧКВ на целевом сосуде (Таблица 14).

Таким образом, несмотря на то, что статистически значимых различий между подгруппами исследуемых групп по частоте большинства неблагоприятных кардиоваскулярных событий получено не было, поэтапный подход к реваскуляризации миокарда у больных МФА являлся наименее благоприятной опцией лечения пациентов. Это было связано с высоким риском развития у данных пациентов ИМ, частота которого на протяжении 12 месяцев наблюдения достигла 13,2% по сравнению с 4,2% в подгруппе больных без МФА. Кроме того, риск смерти, повторной незапланированной реваскуляризации целевых и нецелевых сосудов, а также встречаемость ТС в данной когорте исследования были наиболее частыми в сравнении с другими исследуемыми подгруппами пациентов (Таблица 14).

**Таблица 14 - Годовые результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза**

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	МФА (n=20)		Без МФА (n=71)			МФА (n=68)		Без МФА (n=168)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	5	2	2,8	0,8	6	8,8	8	4,8	0,4
Кардиальная смерть	1	5	2	2,8	0,8	5	7,4	7	4,2	0,5
Инфаркт миокарда	1	5	2	2,8	0,8	9	13,2	7	4,2	0,03
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	2	2,8	0,9	8	11,8	9	5,4	0,1
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-	3	4,4	1	0,6	0,1
Комбинированная конечная точка*	1	5	5	7	0,8	11	16,2	16	9,5	0,2
Тромбоз стента	1	5	2	2,8	0,8	6	8,8	5	3	0,1

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

### **Прогностическая роль мультифокального атеросклероза у больных ИМпСТ при оценке годовых результатов ЧКВ**

С целью определения прогностической значимости МФА в когорте пациентов с ИМпСТ был выполнен анализ частоты годовых неблагоприятных кардиоваскулярных событий в объединенной группе больных (МС и ЭР).

По сравнению с тридцатидневными исходами, годовая структура неблагоприятных кардиоваскулярных событий в когорте пациентов с МФА пополнилась двумя случаями кардиальной смерти, развившейся через 4 и 6 месяцев после индексного события вследствие ТС, повторного ИМ, по поводу чего выполнялись экстренные ЧКВ. Оба случая ТС произошли вследствие недостаточной приверженности пациентов к двойной антитромбоцитарной терапии. Еще один ИМ в данной группе был нефатальным, его причиной также являлся ТС, произошедший через 4 месяца после первичного ЧКВ при соблюдении пациентами рекомендаций к приему медикаментозных препаратов. Данное осложнение послужило показанием к экстренной повторной реваскуляризации. В течение периода наблюдения были отмечены 2 незапланированных ЧКВ на целевых сосудах, связанные с развитием рестеноза в стентах без лекарственного покрытия спустя 6 и 12 месяцев после их имплантации (Таблица 15).

Структура неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе больных без МФА выглядела более благоприятно. Был зарегистрирован лишь один случай фатального исхода, носящий некардиальный характер – смерть от онкопатологии кишечника через 6 месяцев после индексного события. Отмечено 6 новых случаев нефатального ИМ, в каждом из которых проводилась экстренная повторная реваскуляризация. У трех пациентов причиной данного осложнения стал ТС, развившейся через 3 (n=1) и 6 (n=2) месяцев после первичного ЧКВ. Еще один ИМ стал следствием дестабилизации стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда, это явилось показанием к экстренному ЧКВ. Следующий нефатальный ИМ стал интраоперационным осложнением планового ЧКВ. И наконец, последний эпизод повторного нефатального инфаркта произошел у пациента спустя 2 месяца после первичного ЧКВ. Предпосылками к его развитию стали множественное поражение коронарного русла (хроническая окклюзия ветви тупого края и 60% стеноз правой коронарной артерии) при 45% стенозе в области имплантации стента (Таблица 15).

Таким образом, годовые исходы реваскуляризации показали неблагоприятное влияние МФА на структуру неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с пациентами без признаков МФА. Это выразилось в статистически значимых различиях между группами по таким конечным точкам как повторный ИМ и комбинированная конечная точка. Наиболее важными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения при МФА независимо от реализованной стратегии реваскуляризации стали ИМ – ОШ 2,9 (ДИ 95%, p=0,03) и ТС – ОШ 2,9 (ДИ 95%, p=0,05). Кроме того, отмечена тенденция к более высокому риску ТС, смерти от всех причин, кардиальной смерти и незапланированного повторного вмешательства на целевых сосудах в группе больных ИМпСТ с признаками МФА (Таблица 15).

**Таблица 15 - Годовые результаты ЧКВ в объединенной группе больных общей выборки (многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация) в зависимости от наличия или отсутствия МФА**

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)				P
	МФА (n=88)		Без МФА (n=239)		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	7	7,9	10	4,2	0,3
Кардиальная смерть	6	6,8	9	3,8	0,4
Инфаркт миокарда	9	10,2	9	3,8	0,05
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	8	9,1	10	4,2	0,1
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVР)	2	2,3	1	0,4	0,4
Комбинированная конечная точка*	15	17	18	7,5	0,02
Тромбоз стента	7	7,9	7	2,9	0,09

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

### **Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов риска, дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла**

С целью оценки клинико-демографических и ангиографических факторов риска неблагоприятного исхода реваскуляризации после применения одной из изучаемых стратегий (МС в рамках первичного ЧКВ или поэтапный подход) и последующей разработки модели для дифференцированного выбора метода эндоваскулярного лечения пациентов с ИМпST при МП коронарного русла был выполнен отдельный статистический анализ. Для этого была выделена группа показателей, доступная для учета рентгеноэндоваскулярным хирургом на момент поступления пациента в катетеризационную лабораторию и выполнения коронарографии. Выявление основных клинико-демографических показателей осуществлялось путем сбора анамнеза. В зависимости от возраста пациенты разделялись на пожилых ( $\geq 60$  лет) и немолодых ( $\leq 59$  лет). В качестве объективных количественно выраженных параметров учитывалось значение фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ, при этом степень снижения сократительной способности миокарда подразделялась следующим образом: нормальная ( $\geq 50\%$ ), умеренно сниженная (40-49%) и выражено сниженная ( $< 40\%$ ). После выполнения коронарографии производилась оценка выраженности тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», по результатам которой использовалась следующая градация: умеренное поражение ( $\leq 22$  балла) и тяжелое ( $\geq 23$  балла). Прогностическая роль именно такой градации тяжести поражения коронарного русла была показана в предыдущих разделах настоящей работы.

Под неблагоприятным исходом реваскуляризации понималось хотя бы одно и более из следующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении 12 месяцев наблюдения: смерть от любой причины, ИМ, незапланированная повторная реваскуляризация миокарда и ТС. В группу изучаемых факторов вошли возраст пациента, его пол, наличие острой сердечной недостаточности по классификации Killip, МФА, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт в анамнезе, трехсосудистое или двухсосудистое поражение коронарного русла, планируемое применение стентов с лекарственным покрытием, а также показатели, характеризующие глобальную сократительную способность левого желудочка по данным ЭхоКГ и тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», о которых говорилось выше.

Так как большинство факторов были измерены по качественной шкале (наличие или отсутствие признака), что значительно снижает возможность их использования в многомерном статистическом анализе данных, то было решено использовать интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска неблагоприятного исхода лечения. Данный показатель содержал информацию о всех факторах риска и измерялся по количественной шкале.

Построение интегрального показателя проводилось по следующему алгоритму. Для каждого j-ого уровня (класса) i-ого фактора риска была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода  $P_{ij}$ . Каждый пациент был представлен точкой (своими координатами, соответствующими значениям факторов риска) в k-мерном пространстве, где k – число факторов риска. В рассмотрение вводился эталонный пациент, т.е. виртуальный пациент, имеющий по всем факторам риска нулевую вероятность неблагоприятного исхода. Тогда интегральный показатель отражал расстояние до эталонного пациента. Чем ближе пациент находится в пространстве к эталонному пациенту, тем более вероятен для него благоприятный исход. Чем дальше от эталонного пациента находится рассматриваемый пациент, тем более вероятен для него неблагоприятный исход одной из стратегий реваскуляризации.

Диапазон изменения интегрального показателя:  $[0;1]$ , где 0 соответствует нулевой вероятности неблагоприятного исхода, т.е. исход будет благоприятным. Если значение интегрального показателя равно 1, то это означает, что вероятность того, что лечение будет неблагоприятным равна 1. Величины  $(P_{ij})^2$  будем называть прогностическими коэффициентами. Чем больше величина  $(P_{ij})^2$ , тем большим риском неблагоприятного исхода обладает



данный уровень (класс) фактора. Интегральный показатель строился отдельно для каждой из стратегий реваскуляризации (одномоментное МС и ЭР).

В Таблице 16 представлена информация по всем уровням факторов риска и их прогностических коэффициентах для пациентов из группы МС в рамках первичного ЧКВ.

**Таблица 16 - Прогностические коэффициенты факторов риска неблагоприятного исхода для пациентов, подвергающихся многососудистому стентированию в рамках первичного ЧКВ**

Фактор риска	Уровень (класс) фактора	Число пациентов, имеющих данный уровень (класс)	Число пациентов, с неблагоприятным исходом, имеющих данный уровень (класс)	$P_{ij}$	$P_{ij}^2$
Пожилой возраст	нет	65	2	0,031	0,001
	да	26	5	0,192	0,037
Женский пол	0	62	3	0,048	0,002
	1	29	4	0,138	0,019
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	76	6	0,079	0,006
	2	11	1	0,091	0,008
Мультифокальный атеросклероз	нет	70	5	0,071	0,005
	есть	20	2	0,1	0,01
Постинфарктный кардиосклероз	нет	81	4	0,049	0,002
	есть	10	3	0,3	0,09
Артериальная гипертензия	нет	8	1	0,125	0,016
	есть	83	6	0,072	0,005
Сахарный диабет	нет	73	5	0,068	0,005
	1	18	2	0,111	0,012
Трехсосудистое поражение	нет	47	3	0,064	0,004
	есть	44	4	0,091	0,008
Тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX $\geq 23$ баллов)	нет	66	3	0,045	0,002
	есть	25	4	0,16	0,026
Фракция выброса	1	9	1	0,111	0,012
	2	27	4	0,148	0,022
	3	55	2	0,036	0,001
Стенты с лекарственным покрытием	нет	40	3	0,075	0,006
	есть	51	4	0,078	0,006

Фракция выброса: 1 - выражено сниженная (<40%), 2 - умеренно сниженная (40-49%), 3 - нормальная ( $\geq 50\%$ );

Анализ результатов, представленных в Таблице 16, позволяет сделать вывод о том, что наибольшей прогностической способностью для неблагоприятного исхода для пациентов, подвергающихся стратегии МС в рамках первичного ЧКВ, обладают следующие факторы: (1) наличие постинфарктного кардиосклероза, (2) тяжелый коронарный атеросклероз, (4) пожилой возраст, (5) женский пол.

Таким образом, вероятность наступления неблагоприятного исхода после реализации стратегии МС при первичном ЧКВ значительно снижается у пациентов немолодого возраста, для пациентов мужского пола и при отсутствии постинфарктного кардиосклероза, при умеренной степени тяжести поражения коронарного русла (SYNTAX  $\leq 22$  баллов).

После того как для каждого уровня (класса) факторов риска были определены их прогностические коэффициенты, для каждого пациента был рассчитан интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска неблагоприятного исхода. На следующем этапе исследования была построена однофакторная логистическая модель, в которой в качестве фактора, влияющего на неблагоприятный исход, использовался интегральный показатель. Основные результаты бинарной логистической регрессии представлены в Таблице 17.

**Таблица 17 - Основные результаты бинарной логистической регрессии для пациентов, подвергшихся многососудистому стентированию в рамках первичного ЧКВ**

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp(B)
<b>R-интегральный показатель</b>	25,582	8,045	10,112	0,001	1,289E11
<b>Константа</b>	-10,669	2,864	13,876	0,000	0,000

Чем выше значение интегрального показателя, тем выше вероятность неблагоприятного исхода.

Оценить вероятность неблагоприятного исхода для пациента можно с помощью логистической модели вида (Рисунок 3)

$$P(Y = 1 / R) = \frac{1}{1 + e^{-(-10,669 + 25,582 \cdot R)}}$$

**Рисунок 3 - Логистическая модель для оценки вероятности неблагоприятного исхода реализации той или иной стратегии реваскуляризации (объяснения в тексте)**

Значение вероятности неблагоприятного исхода заключается в пределах от 0 до 1. Для разделения пациентов на две группы: с благоприятным и неблагоприятным исходами вводился порог классификации (порог отсечения). Если вычисленное значение вероятности  $Y$  меньше 0,5, то пациент должен быть отнесен к группе пациентов с благоприятным исходом, в противном случае к группе пациентов с неблагоприятным исходом.

Одним из критериев оценки качества прогностической модели являлась классификационная матрица (Таблица 18), оценивающая процент правильно классифицированных пациентов, по группам с благоприятным и неблагоприятным исходами.

**Таблица 18 - Классификационная матрица для пациентов, подвергшихся многососудистому стентированию в рамках первичного ЧКВ**

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Исход		Процент правильной классификации (%)
		Благоприятный	Неблагоприятный	
Исход	Благоприятный	83	1	98,8
	Неблагоприятный	6	1	14,3

Анализ результатов, представленных в Таблице 18, показывает, что специфичность модели (доля правильно классифицированных больных с благоприятными исходами) равна 0,988 и является очень высокой. Чувствительность модели (доля правильно классифицированных больных с неблагоприятными исходами) равна 0,143 и является низкой. Однако, изменяя порог классификации, можно улучшить качество модели. Для этих целей применяется ROC-анализ.

ROC-кривая показывает зависимость процента верно классифицированных больных, с благоприятным исходом, от процента верно классифицированных больных, с неблагоприятным исходом. График ROC-кривой для пациентов, получивших МС в рамках первичного ЧКВ на основе построенной логистической модели представлен на Рисунке 4.

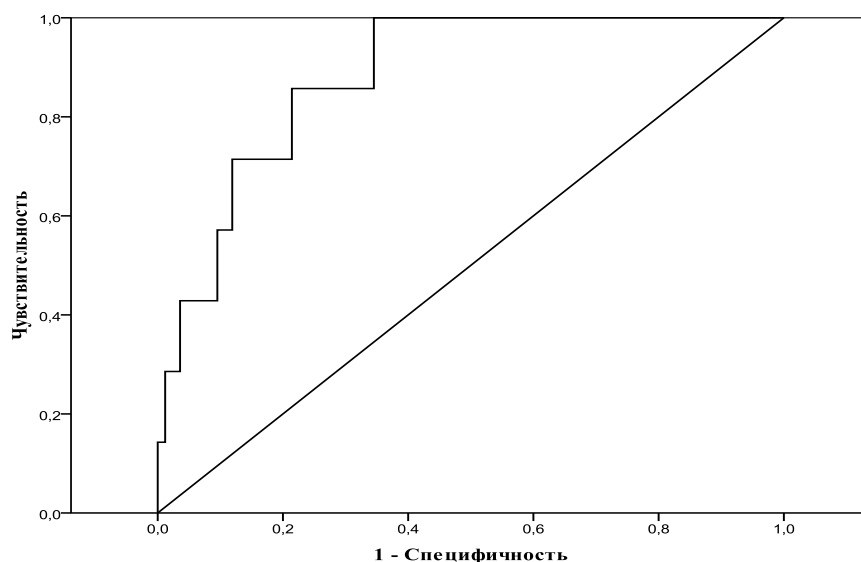


Рисунок 4 - График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, получивших многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ (объяснения в тексте)

Качество классификации оценивалось с помощью показателя площади под ROC-кривой (AUC). Прогностическая способность модели тем больше, чем ближе значение показателя AUC к единице.

В Таблице 19 представлены результаты ROC-анализа.

**Таблица 19 - Площадь под ROC-кривой, отображающее качество классификации в группе пациентов, подвергающихся многососудистому стентированию в рамках первичного ЧКВ**

Площадь под кривой (AUC)	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,883	0,05	0,001	0,785	0,98

Площадь под кривой составила 0,883, что говорит о хорошей прогностической способности построенной модели. Используя координаты ROC-кривой, можно изменить порог классификации с целью повышения специфичности или чувствительности. В данном случае чувствительность являлась низкой, поэтому была необходимость в повышении данного показателя.

Как было отмечено ранее, при пороге отсечения 0,5 чувствительность модели равна 0,143, а специфичность 0,988. Снижая порог классификации до значения 0,08, можно повысить чувствительность до 0,857 (т.е. процент верно классифицированных больных, для которых можно прогнозировать неблагоприятный исход равен 85,7). При таком пороге классификации процент верно классифицированных больных с благоприятным исходом будет равен 78,6. Значения чувствительности и специфичности являлись высокими, что говорит об высоком качестве построенной логистической модели.

С помощью предложенного подхода для вновь поступивших пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST при МП коронарного русла можно прогнозировать исход той или иной стратегии реваскуляризации.

Аналогичным образом оценивались прогностические способности факторов риска и значение интегрального показателя для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации.

В Таблице 20 представлены прогностические коэффициенты факторов риска для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации.

Анализ результатов, представленных в Таблице 20, позволяет сделать вывод о том, что наибольшей прогностической способностью для стратегии ЭР обладают такие факторы риска как: наличие в анамнезе инсульта, постинфарктного кардиосклероза, мультифокального атеросклероза.

**Таблица 20 - Прогностические коэффициенты факторов риска для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации**

Факторы риска	Уровень (класс) фактора	Число пациентов, имеющих данный уровень (класс)	Число пациентов, с неблагоприятным исходом, имеющих данный уровень (класс)	$P_{ij}$	$P_{ij}^2$
Пожилой возраст	Нет	159	21	0,132	0,017
	Да	77	15	<b>0,195</b>	0,038
Женский пол	0	154	26	0,169	0,029
	1	82	11	0,134	0,018
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	208	30	0,144	0,021
	2	28	6	<b>0,214</b>	0,046
Мультифокальный атеросклероз	Нет	167	22	0,132	0,017
	Есть	69	14	<b>0,203</b>	0,041
Постинфарктный кардиосклероз	Нет	196	26	0,1353	0,018
	Есть	40	10	<b>0,25</b>	0,063
Артериальная гипертензия	Нет	23	1	<b>0,043</b>	0,002
	Есть	213	35	0,165	0,027
Сахарный диабет	Нет	187	28	0,15	0,022
	1	49	8	0,163	0,027
Инсульт в анамнезе	Нет	225	33	0,147	0,022
	Есть	11	3	<b>0,273</b>	0,074
Трехсосудистое поражение	Нет	93	9	<b>0,097</b>	0,009
	Есть	143	27	0,189	0,036
Тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX $\geq 23$ баллов)	Нет	146	22	0,150	0,023
	Есть	90	14	0,156	0,024
Фракция выброса левого желудочка	1	13	1	0,077	0,006
	2	67	15	0,224	0,05
	3	156	20	0,128	0,016
Планирование использования стентов с лекарственным покрытием	Нет	187	34	0,182	0,033
	Есть	49	2	0,041	0,002

Фракция выброса: 1 - выражено сниженная (<40%), 2 - умеренно сниженная (40-49%), 3 - нормальная ( $\geq 50\%$ );

Значительно снижает вероятность неблагоприятного исхода у пациентов этой группы отсутствие артериальной гипертензии и трехсосудистого поражения, а также применение стентов с лекарственным покрытием.

Используя значения прогностических коэффициентов, представленных в Таблице 20, для каждого пациента из группы ЭР был рассчитан интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска неблагоприятного исхода.

Для прогноза вероятности неблагоприятного исхода строилась бинарная логистическая однофакторная регрессионная модель, в которой в качестве фактора, влияющего на исход, был выбран интегральный показатель риска R. Основные результаты регрессионного анализа представлены в Таблице 21.

**Таблица 21 - Основные результаты бинарной логистической регрессии для пациентов, подвергающихся поэтапной реваскуляризации**

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp(B)
<b>R-интегральный показатель</b>	17,496	4,643	14,197	0,000	3,967E7
<b>Константа</b>	-11,296	2,589	19,039	0,000	0,000

Чем выше значение интегрального показателя, тем выше вероятность неблагоприятного исхода.

Оценить вероятность неблагоприятного исхода для пациента, подвергающегося поэтапной стратегии реваскуляризации можно с помощью логистической модели, представленной ниже (Рисунок 5).

$$P(Y = 1 / R) = \frac{1}{1 + e^{-(-11,296 + 17,496 \cdot R)}}$$

Рисунок 5 - Логистическая модель оценки риска неблагоприятного исхода, подвергающихся поэтапной реваскуляризации

В Таблице 22 представлена классификационная матрица, построенная на основании модели (Рисунок 5) для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации.

**Таблица 22 - Классификационная матрица для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации**

Наблюдаемые		Предсказанные		Процент правильной классификации (%)
		Исход		
Исход	Благоприятный	Благоприятный	Неблагоприятный	
		Неблагоприятный	200	0
		35	1	2,8

Анализ результатов, представленных в Таблице 22, показал, что построенная модель на 100% правильно классифицирует пациентов с благоприятным исходом (специфичность равна 1), однако чувствительность модели является низкой 0,028, поэтому имелась необходимость проведения ROC-анализа.

На Рисунке 6 представлен график ROC-кривой модели, построенной для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации.

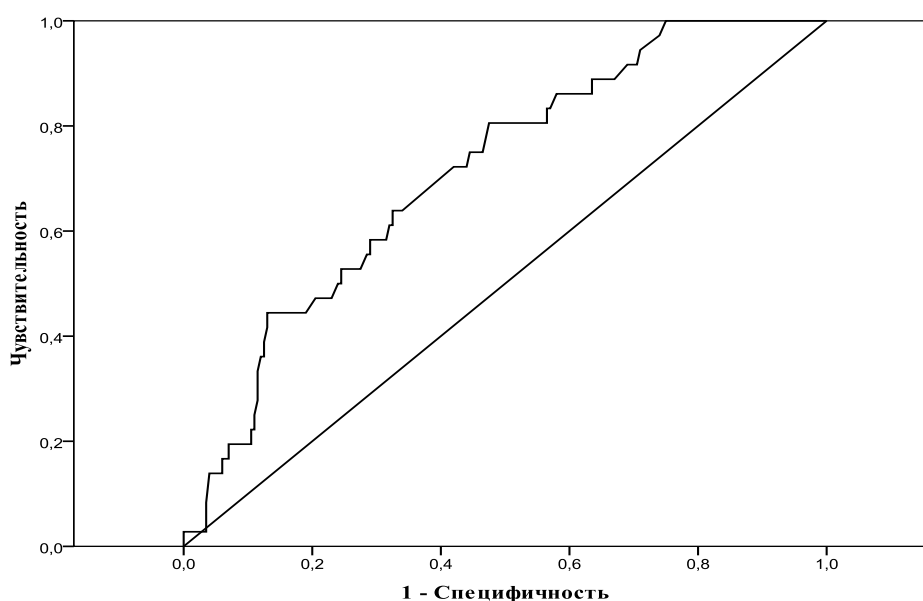


Рисунок 6 - График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации

**Таблица 23 - Площадь под ROC-кривой, отображающее качество классификации в группе пациентов, подвергающихся поэтапной реваскуляризации**

Площадь под кривой (AUC)	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,712	0,043	0,000	0,628	0,795

Площадь под кривой AUC равна 0,712, что говорит о хорошем качестве классификации. Применение интегрального показателя риска позволило по данной группе факторов повысить качество классификации на 0,12 единицы.

Изменяя порог отсечения на 0,135, можно повысить чувствительность модели до 0,722, а специфичность до 0,58. С помощью предложенного подхода для вновь поступивших пациентов можно прогнозировать исход реваскуляризации в зависимости от применяемой стратегии реваскуляризации.

Таким образом, разработанная модель комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода после реализации той или иной стратегии реваскуляризации позволяет на основании ряда клинико-демографических и ангиографических показателей, доступных на момент выполнения коронарографии, прогнозировать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий для пациента с ИМпСТ на протяжении последующих 12 месяцев и осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации.

#### **Результаты реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от сроков выполнения второго этапа ЧКВ**

В данном разделе будут представлены результаты реваскуляризации миокарда в общей когорте исследуемых пациентов в зависимости от сроков выполнения ЧКВ на сосудах, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда.

В качестве одной из гипотез исследования предполагалось, что существует оптимальный период времени, в который выполнение ЧКВ на сосудах, не связанных с областью инфаркта способно улучшать лечение пациентов. Вся выборка больных была разделена на 2 группы: МС, реализованное в срок  $\leq 60$  дней после индексного события и МС  $> 60$  дней.

На протяжении 12 месяцев наблюдения в группе пациентов, у которых реваскуляризация сосудов, не связанных с зоной инфаркта миокарда, выполнялась на протяжении  $\leq 60$  дней после индексного события было выявлено 6 фатальных исходов, один из которых носил некардиальный характер (смерть от онкопатологии кишечника через 6 месяцев). Пять других случаев имели кардиальную причину. Первый из них произошел спустя двое суток после неуспешного ЧКВ на ИЗА от гемотампонады вследствие разрыва миокарда. Второй – от прогрессирования явлений острой сердечной недостаточности в ближайшие 3 суток после успешного вмешательства на ИЗА и не успешного не-ИЗА. Третий – спустя неделю от первичного ЧКВ от вероятного ТС или дестабилизации стеноза в сосуде, не связанном с областью инфаркта. Четвертый случай смерти был обусловлен неуспешным ЧКВ на ИЗА с развитием феномена «no-reflow» и прогрессирующим течением острой сердечной недостаточности. И, наконец, пятый случай имел место у больной, коронарография у которой осложнилась аэрозмболией правой коронарной артерии при тромботической окклюзии передней нисходящей ветви и субтотального стеноза огибающей артерии. Пациентка умерла спустя неделю при нарастающих явлениях сердечной недостаточности, несмотря на стентирование всех значимых стенозов в бассейне левой коронарной артерии (Таблица 24).

Из 9 фатальных исходов среди пациентов с запланированным ЧКВ на сосудах, не связанных с областью инфаркта, превышающим 60 дней, только один носил некардиальный характер (смерть от острого нарушения мозгового кровообращения спустя 2 недели после индексного события). Три случая смерти из 8 кардиальных фатальных исходов были обусловлены определенными ТС, развившимися на протяжении периода госпитализации. Каждый из этих случаев послужил показанием к проведению экстренного ЧКВ на целевом сосуде. Еще одна смерть пациента через месяц после ИМ была связана с вероятным ТС или дестабилизацией стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда. Две смерти стали следствием разрыва миокарда и гемотампонады спустя сутки после ЧКВ и были обусловлены поздним поступлением больных в клинику и большим очагом некроза. Один больной умер через сутки на фоне прогрессирующих явлений острой сердечной недостаточности после неуспешного ЧКВ ИЗА. И последний фатальный исход развился внезапно, у больного с критическим множественным поражением коронарного русла, который готовился на открытую реваскуляризацию миокарда после первичного ЧКВ (Таблица 24).

**Таблица 24 - Результаты реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от сроков выполнения второго этапа ЧКВ**

Показатели	Многососудистое стентирование в течение ≤60 дней (n=178)		Многососудистое стентирование в течение >60 дней (n=149)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	6	3,4	9	6	0,4
Кардиальная смерть	5	2,8	8	5,4	0,4
Инфаркт миокарда	3	1,7	14	9,4	0,004
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	3	1,7	17	11,4	0,0001
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	7	4,7	0,01
Комбинированная конечная точка*	6	3,4	17	11,4	0,009
Тромбоз стента	3	1,7	10	6,7	0,04

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, было продемонстрировано существенное влияние сроков выполнения полной реваскуляризации миокарда на исходы заболевания. Показаны статистически значимые преимущества МС, выполненного как в рамках первичного ЧКВ, так и на протяжении ближайших 60 дней по сравнению со сроками запланированного вмешательства, превышающие 60 дней. Это реализовалось в возрастании риска ИМ (ОШ 6,0 (95% ДИ, p=0,005)), повторного вмешательства на целевом сосуда (ОШ 7,5 (95% ДИ, p=0,001)), незапланированного вмешательства на сосудах, не связанных с областью первичного повреждения миокарда (ОШ 18,8 (95% ДИ, p=0,004)), комбинированной конечной точки (ОШ 3,7 (95% ДИ, p=0,007)) и ТС (ОШ 4,2 (95% ДИ, p=0,03)).

#### **Анализ результатов лечения в соответствии с критериями целесообразной неполной реваскуляризации**

В данном разделе будет представлен анализ исходов многососудистой реваскуляризации посредством ЧКВ у 190 пациентов общей когорты с ИМпСТ и МП коронарных артерий. В оставшихся 120 случаях реализовать стратегию МС в рамках первичного ЧКВ или поэтапного подхода не удалось. Среди причин данного явления можно выделить следующие: (1) технический неуспех ЧКВ на одной из коронарных артерий; (2) отказ пациента от второго запланированного этапа ЧКВ; (3) комплекс организационных причин, не позволивших выполнить второй запланированный этап ЧКВ в течение 12 месяцев после индексного события, что в частности связано с неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа реваскуляризации на сосудах, не связанных с областью повреждения миокарда. Таким образом, из данного анализа исключались больные, ЧКВ у которых было неуспешным, или не получившие запланированного второго этапа реваскуляризации по какой-либо причине.

Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили больные, получившие полную целесообразную реваскуляризацию в рамках МС при первичном ЧКВ или поэтапном подходе (n=137), во вторую группу вошли пациенты с так называемой ЦНР после МС или поэтапного ЧКВ (n=53). Среди пациентов, подвергшихся ПР, 65 (47,4%) больных получили ее при МС в рамках первичного ЧКВ, а 72 (52,6%) за счет ЭР. В группе ЦНР стратегия одномоментного МС была реализована в 19 случаях (35,8%), тогда как у 34 пациентов (64,2%) она была выполнена при поэтапном подходе.

Во всех случаях НР признавалась целесообразной в связи с наличием соответствующих анатомических и/или функциональных критериев, используемых в литературе, но не исследованных в отношении когорты больных ИМпСТ: малый диаметр артерии (<2,5 мм), не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации, стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания, нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии.

У 14 пациентов (26,4%) целесообразность НР была продиктована наличием хронической окклюзии одной коронарной артерии с внутри- и/или межсистемными коллатеральными при бессимптомном течении ИБС после МС или выраженностью стенокардии напряжения не выше первого функционального класса. В 39 случаях (73,4%) НР была целесообразной в связи со стенозом >70% коронарной артерии диаметром 2-2,5мм при бессимптомном течении ИБС после МС или выраженностью стенокардии напряжения не выше первого функционального класса.

Проведенный анализ частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения показал следующее. Пациенты обеих групп в целом имели удовлетворительные результаты лечения, что, по-видимому, связано с выполнением ПР миокарда (группа ПР) или неполной целесообразной реваскуляризации при МС в рамках первичного ЧКВ или при поэтапном подходе. Не было отмечено статистически значимых различий ни по одной из изучаемых конечных точек, включая фатальные исходы, инфаркт миокарда и повторную незапланированную реваскуляризацию целевых сосудов (Таблица 25).

**Таблица 25 - Годовые результаты лечения в общей когорте исследования в зависимости от выполнения полной или неполной целесообразной реваскуляризации**

Показатели	Полная реваскуляризация (n=137)		Неполная целесообразная реваскуляризация (n=53)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	2	1,5	0	0	0,9
Кардиальная смерть	1	0,7	0	0	0,6
Инфаркт миокарда	1	0,7	1	1,9	0,9
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	1	1,9	0,6
Незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка*	3	2,2	1	1,9	0,7
Тромбоз стента	1	0,7	1	1,9	0,9

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Среди пациентов, получивших полную реваскуляризацию, были зарегистрированы 2 случая смерти. Один из них был связан с развитием внезапной смерти спустя 2 недели после первичного ЧКВ, которая была связана с вероятным ТС на фоне приема стандартной двойной антитромбоцитарной терапии. Второй фатальный исход носил некардиальный характер, и произошел через 6 месяцев после индексного события. Его причина была обусловлена онкопатологией кишечника. В группе ЦНР смертельных исходов не было.

В каждой из групп имели место по одному нефатальному ИМ, развившиеся через 6 месяцев после первичного ЧКВ вследствие ТС при несанкционированной досрочной отмене пациентами двойной антитромбоцитарной терапии. У больного из группы ЦНР выполнялось экстренное ЧКВ, тогда как пациенту из группы ПР повторная интервенция не выполнялась из-за позднего обращения за медицинской помощью и низкой приверженности к назначаемой терапии.

Таким образом, применение критериев ЦНР у больных ИМпST с МП коронарного русла показало удовлетворительные результаты лечения, что выражалось в отсутствии статистически значимых различий по встречаемости неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения в сравнении с пациентами, получившими ПР миокарда.



## ВЫВОДЫ

1. Многососудистое стентирование в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является безопасной и эффективной опцией лечения, не приводящей к возрастанию риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с поэтапным подходом к реваскуляризации.
2. Применение стентов с лекарственным покрытием второй генерации, содержащих зотаролимус при многососудистом стентировании в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства или поэтапного подхода ( $8,6 \pm 4,2$  дней между этапами) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показывает сопоставимые удовлетворительные результаты реваскуляризации на протяжении 12 месяцев наблюдения.
3. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов имеет прогностическое значение в когорте пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, независимо от применяемой стратегии реваскуляризации, приводя к возрастанию риска неблагоприятных исходов: смерти от всех причин (ОШ 4,9 (95% ДИ,  $p=0,004$ )), кардиальной смерти (ОШ 5,6 (95% ДИ,  $p=0,004$ )), инфаркта миокарда (ОШ 3,5 (95% ДИ,  $p=0,01$ )), комбинированной конечной точки (ОШ 2,4 (95% ДИ,  $p=0,05$ )) и тромбоза стента (ОШ 5 (95% ДИ,  $p=0,007$ )), и оказывая наибольшее негативное влияние на исходы лечения в группе поэтапного подхода.
4. Мультифокальный атеросклероз является важным фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, увеличивая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий независимо от применяемой стратегии реваскуляризации: инфаркта миокарда (ОШ 2,9 (95% ДИ,  $p=0,03$ )), комбинированной конечной точки (ОШ 2,5 (95% ДИ,  $p=0,01$ )), тромбоза стента (ОШ 2,9 (95% ДИ,  $p=0,05$ )), особо неблагоприятно влияя на прогноз среди пациентов, подвергающихся поэтапным чрескожным коронарным вмешательствам.
5. Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении перед первичным чрескожным коронарным вмешательством с помощью разработанного калькулятора позволяет осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации. Наибольшее значение прогностического коэффициента ( $p_{ij}^2$ ), отражающего риск неблагоприятного исхода при реализации стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства имеют такие факторы как постинфарктный кардиосклероз ( $p_{ij}^2=0,09$ ), тяжелый коронарный атеросклероз («SYNTAX»  $\geq 23$  баллов) ( $p_{ij}^2=0,03$ ), пожилой возраст ( $p_{ij}^2=0,04$ ), женский пол ( $p_{ij}^2=0,02$ ). При поэтапном подходе – инсульт в анамнезе ( $p_{ij}^2=0,07$ ), постинфарктный кардиосклероз ( $p_{ij}^2=0,06$ ), мультифокальный атеросклероз ( $p_{ij}^2=0,04$ ), трехсосудистое поражение коронарного русла ( $p_{ij}^2=0,04$ ).
6. Период времени  $\leq 60$  дней от инфаркта миокарда является оптимальным сроком для реализации второго этапа чрескожной коронарной реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении, превышение этого срока приводит к возрастанию риска инфаркта миокарда (ОШ 6,0 (95% ДИ,  $p=0,005$ )), повторного вмешательства на целевом сосуде (ОШ 7,5 (95% ДИ,  $p=0,001$ )), незапланированного вмешательства на сосудах, не связанных с областью первичного повреждения миокарда (ОШ 18,8 (95% ДИ,  $p=0,004$ )), комбинированной конечной точки (ОШ 3,7 (95% ДИ,  $p=0,007$ )) и тромбоза стента (ОШ 4,2 (95% ДИ,  $p=0,03$ )).
7. Применение комплекса критериев целесообразной неполной чрескожной реваскуляризации ((1) малый диаметр артерии ( $< 2,5$  мм); (2) не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации; (3) стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания; (4) нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии) у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST, которые подвергаются многососудистому стентированию при первичном вмешательстве или поэтапному подходу позволяет получать удовлетворительные результаты, аналогичные стратегии целесообразной полной реваскуляризации.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения оптимальных результатов лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла следует выполнять многососудистое стентирование в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства или поэтапного подхода ( $8,6 \pm 4,2$  дней между этапами) с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации.
2. При реализации поэтапного подхода в когорте пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла необходимо придерживаться оптимального временного интервала ( $\leq 60$  дней между этапами).
3. Следует производить оценку тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» ( $\geq 23$  баллов) и скрининговое выявление мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении, что позволит обнаружить больных с высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий, нуждающихся в стратегиях реваскуляризации, ассоциированных с удовлетворительными и оптимальными результатами.
4. Перед выполнением первичного чрескожного коронарного вмешательства целесообразно производить комплексную оценку клинико-демографических и ангиографических факторов риска пациентов для дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации при помощи специального калькулятора.
5. Для получения результатов, сопоставимых со стратегией полной реваскуляризации следует использовать критерии целесообразной неполной реваскуляризации ((1) малый диаметр артерии ( $< 2,5$  мм); (2) не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации; (3) стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания; (4) нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии).

## ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в научных журналах

1. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., и др., всего 6 человек. Причины летальности больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST после первичного чрескожного коронарного вмешательства // Сборник научных статей, посвященный пятидесятилетию кафедры факультетской терапии, профболезней, клинической иммунологии и эндокринологии кемеровской государственной медицинской академии. – 2010. – С. 85-88.
2. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Коваленко О.В., Херасков В.Ю., Артамонова Г.В., и др., всего 8 человек. Анализ организации и доступности реперфузионной терапии для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в городе Кемерово // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2010. -№ 23. – С. 11-18.
3. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Шушпанников П.А., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Предикторы госпитальной летальности пациентов с острым инфарктом миокарда в кардиохирургической клинике // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2010. -№ 23. – С. 19-25.
4. Ганюков В.И., Бохан Н.С., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С. Анализ госпитальной летальности пациентов с острым инфарктом миокарда после первичного чрескожного коронарного вмешательства // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2010. - №4. – С. 53-55.
5. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Шилов А.А., Шушпанников П.А., и др., всего 8 человек. Безопасность применения зотаролимус покрытых стентов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия или отсутствия элевации сегмента st // Сибирский медицинский журнал. - Том 26. - 2'2011. - выпуск 1. – С. 51-55.
6. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С. Выбор стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. -Том 2. – С. 33-37.
7. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Эндovasкулярные подходы к реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента st при многососудистом поражении коронарного русла // Сборник статей Инновационного конвента «Кузбасс: образование, наука, инновации». -2011. - Том 2. – С. 83-85.
8. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., и др., всего 6 человек. Результаты применения первого российского коронарного стента у пациентов с острым коронарным синдромом // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. - Том 4. – С. 61-63.
9. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.В., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Множественное стентирование в сравнении с этапной реваскуляризацией у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2011\2012. -Том 27\28. – С. 10-17.
10. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шилов А.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Прогностическая значимость шкалы SYNTAX в оценке исходов и выбора тактики реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84. - № 9. – С. 17-21.
11. Ганюков В.И., Бохан Н.С., Тарасов Р.С., Синьков М.А., Евтушенко С.А., и др., всего 7 человек. Сокращенная терапия клопидогрелем при использовании стентов с биоинженерным покрытием, как компонент этапного лечения больных мультифокальным атеросклерозом // Медицина в Кузбассе. -2012. - Т. 11. - № 4. – С. 4-9.
12. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Подходы к лечению больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла // Креативная кардиология. – 2012. - № 2. – С. 5-13.
13. Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Шушпанников П. А., Кротиков Ю. В., Барбараш О. Л., и др., всего 6 человек. Исходы различных стратегий реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента st при многососудистом поражении в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале “Syntax” // Российский кардиологический журнал. – 2013. - 2 (100). – С. 31-37.
14. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.В., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST с многососудистым поражением // Сибирский медицинский журнал. - Том 28. - 1'2013. – С. 17-22.
15. Tarasova I.V., Tarasov R.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. SYNTAX score effect on electroencephalography power dynamics in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting // BMC Neuroscience 2013, 14:95 doi:10.1186/1471-2202-14-95.
16. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Целесообразность неполной многососудистой реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при множественном поражении коронарного русла // Международный журнал интервенционной кардиологии. - 2013. -Том 33. – С. 15-21.

17. Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Трубникова О.А., Куприянова Т.В., Барбараш О.Л., и др., всего 6 человек. Динамика электроэнцефалографических показателей у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла после прямой реваскуляризации миокарда // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. - №1. – С. 19-24.
18. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.В., Синьков М.А., Шушпанников П.А., и др., всего 7 человек. Роль мультифокального атеросклероза и сроков второго этапа реваскуляризации в лечении больных с инфарктом миокарда // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. - №3. – С. 41-49.
19. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шушпанников П.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Оптимальные сроки выполнения второго этапа реваскуляризации в лечении пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении // Кардиология. – 2013. - №7. – С. 9-12.
20. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Попов В.А., Шушпанников П.А., Барбараш О.Л., и др., всего 6 человек. Влияние сроков полной реваскуляризации на результаты лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента st при многососудистом поражении коронарного русла // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Том 19. - № 4. – С. 14-20 .
21. Барбараш Л.С., Ганюков В.И., Попов В.А., Тарасов Р.С., Торгунаков С.А., и др., всего 7 человек. Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации // Кардиологический вестник. – 2013. - Том VIII (XX). - № 2. – С. 17-22.
22. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Множественное стентирование в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства и этапной реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения «Resolute Integrity» // Диагностическая и интервенционная радиология. -2013. - Том 7. - № 4. – С. 73-79.
23. Попов В.А., Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Козырин К.А., Хаес Б.Л., и др., всего 8 человек. Малоинвазивный гибридный подход к реваскуляризации миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2013. - Т. 6. -№ 6. - С. 4-8.
24. Tarasov R.S., Ganyukov V.I., Protopopov A.V. et al. Six month results of randomized clinical trial: Multivessel stenting versus staged revascularization for ST-elevation myocardial infarction patients with second generation drug eluting stents. *Clinical Medicine Research*. 2014; 3(5): 125-129. doi: 10.11648/j.cmr.20140305.12 ISSN: 2326-9049 (Print); ISSN: 2326-9057 (Online).

#### Главы монографий

1. Артамонова Г.В., Ганюков В.И., Куц О.В., Тарасов Р.С., Херасков В.Ю. Пути достижения целевых показателей организации помощи больным инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST // Глава монографии «Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST» под редакцией Барбараша Л.С., Ганюкова В.И. Кемерово. -2012. – С. 33-47.
2. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Многососудистое стентирование при первичном чрескожном коронарном вмешательстве // Глава монографии «Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST» под редакцией Барбараша Л.С., Ганюкова В.И. Кемерово. -2012. – С. 106-125.
3. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Синьков М.А., Азаров А.А. Антитромботические мероприятия при первичном чрескожном коронарном вмешательстве // Глава монографии «Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST» под редакцией Барбараша Л.С., Ганюкова В.И. Кемерово. -2012. – С. 125-144.
4. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Гепарининдуцированная тромбоцитопения // Глава монографии «Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства» под редакцией Ганюкова В.И., Протопопова А.В. Новосибирск. – 2014. С. 48-73.
5. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Место селективной антитромботической терапии в катетеризационной лаборатории // Глава монографии «Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства» под редакцией Ганюкова В.И., Протопопова А.В. Новосибирск. – 2014. С. 180-192.
6. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с хронической почечной недостаточностью // Глава монографии «Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства» под редакцией Ганюкова В.И., Протопопова А.В. Новосибирск. – 2014. С. 193-224.
7. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Сопутствующая медикаментозная терапия у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству // Глава монографии «Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства» под редакцией Ганюкова В.И., Протопопова А.В. Новосибирск. – 2014. С. 232-251.

### Патенты на изобретения

1. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Бохан Н.С., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., и др., всего 6 человек. Способ срочной гибридной реваскуляризации у больных мультифокальным атеросклерозом. Патент на изобретение RU 2452398 09.11.2010.

### Тезисы докладов и сборники научных трудов

1. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Евтушенко С.А., Синьков М.А., Лобанов М.А., и др., всего 8 человек. Непосредственные результаты имплантации первых отечественных стентов при остром коронарном синдроме // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы». г. Кемерово. – 2009. – С. 30-32.
2. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Сравнительный анализ результатов лечения больных с ОКС в Кемерово и в Европейских центрах // Материалы сборника ежегодной научно-практической конференции Российского научного общества интервенционных кардиологов «Теория и практика современной интервенционной кардиологии». Международный журнал интервенционной кардиологии. - 2009. - №19. – С. 19.
3. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Евтушенко С.А., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С. Ближайшие результаты имплантации первого отечественного стента СИНУС при остром коронарном синдроме // Материалы сборника ежегодной научно-практической конференции Российского научного общества интервенционных кардиологов «Теория и практика современной интервенционной кардиологии». Международный журнал интервенционной кардиологии. - 2009. - №19. – С. 17.
4. Ганюков В.И., Бохан Н.С., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С. Анализ госпитальной летальности пациентов с острым инфарктом миокарда после первичного чрескожного коронарного вмешательства // Материалы пятнадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. -2009. - Том 10. - №6. – С. 205.
5. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В. Госпитальные и ближайшие результаты имплантации первого отечественного стента «СИНУС» при остром коронарном синдроме // Материалы пятнадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. -2009. - Том 10. - №6. – С. 205.
6. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Доступность реперфузионной терапии в Европе и Кемерово (инициатива «Stent For Life») // Материалы пятнадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. -2009. - Том 10. - №6. – С. 217.
7. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Организация и доступность реперфузионной терапии в Европе и России // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2010. -Приложение. - Том 11. - №3. – С. 45-46.
8. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Результаты первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных с многососудистым поражением коронарного русла // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2010. -Приложение. - Том 11. - №3. – С. 45-47.
9. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Коваленко О.В., Херасков В.Ю., Артамонова Г.В., и др., всего 8 человек. Организация реперфузионной терапии больным острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в Кемерово // Сибирский медицинский журнал. - 2`2010. - Выпуск 1. - Том 25. – С. 106.
10. Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Ганюков В.И., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Клинические и ангиографические средне-отдаленные результаты имплантации первого отечественного стента при остром коронарном синдроме // Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Кузбасского кардиологического центра. – 2010. – С. 269.
11. Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Шушпанников П.А., Ганюков В.И., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Предикторы госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда в центре, выполняющем чрескожные коронарные вмешательства // Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Кузбасского кардиологического центра. – 2010. – С. 270.
12. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Шушпанников П.А., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Предикторы госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда в кардиохирургической клинике // Материалы научно-практической конференции Вахидовские чтения. Хирургия Узбекистана. – 2010. - №3. – С. 53.
13. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Организация помощи больным острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в Европе и России // Материалы научно-практической конференции Вахидовские чтения. Хирургия Узбекистана. – 2010. - №3. – С. 54.
14. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Первичные чрескожные коронарные вмешательства у больных с многососудистым поражением коронарного русла без кардиогенно-

- го шока // Материалы научно-практической конференции Вахидовские чтения. Хирургия Узбекистана. – 2010. - №3. – С. 71.
15. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., и др., всего 6 человек. Первый отечественный стент «Синус» против непокрытых зарубежных кобальт-хромовых стентов при остром коронарном синдроме // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2010. - Том 11. - №6. – С. 166.
  16. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Шилов А.А., Шушпанников П.А., и др., всего 8 человек. Госпитальные и ближайшие результаты первичных чрескожных вмешательств с имплантацией зотаролимуспокрытых стентов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2010. - Том 11. - №6. – С. 166.
  17. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Моисеенков Г.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л., и др., всего 6 человек. Нерешенные вопросы организации реперфузионной терапии у больных острым инфарктом миокарда в Европе и России на примере города Кемерово // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции Многопрофильная больница: проблемы и решения. -2010. – С. 17-18.
  18. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Шилов А.А., Шушпанников П.А., и др., всего 7 человек. Результаты имплантации зотаролимуспокрытых стентов пациентам с острым коронарным синдромом // Тезисы Четвертого российского съезда интервенционных кардиоангиологов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2011. -№ 24. – С. 28-29.
  19. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Шушпанников П.А., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Факторы, ассоциированные с досуточной летальностью больных острым инфарктом миокарда в центре, выполняющим чрескожные коронарные вмешательства // Тезисы Четвертого российского съезда интервенционных кардиоангиологов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2011. -№ 24. – С. 28-29.
  20. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Бохан Н.С., Шушпанников П.А., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Factors Associated with Hospital Mortality in Acute Myocardial Infarction Patients in Percutaneous Coronary Intervention Centre // EuroIntervention Supplement. Abstracts of EuroPCR and ASIAPCR/SingLIVE 2011. Vol. 7. – P. -M. 108.
  21. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Моисеенков Г.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Multivessel Coronary Stenting in ST-elevation Myocardial Infarction without Cardiogenic Shock // EuroIntervention Supplement. Abstracts of EuroPCR and ASIAPCR/SingLIVE 2011. Vol. 7. – P. -M. 109.
  22. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Бохан Н.С., Шилов А.А., Шушпанников П.А., и др., всего 8 человек. Zotarolimus-Eluting Stent Implantation in Acute Coronary Syndrome // EuroIntervention Supplement. Abstracts of EuroPCR and ASIAPCR/SingLIVE 2011. Vol. 7. – P. -M. 135.
  23. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Бохан Н.С., Шушпанников П.А., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Factors associated with 24-hour mortality in acute myocardial infarction patients // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. Abstracts 60th ESCVS Meeting. - 2011. - Vol. 12. – P. S90.
  24. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С. Перспективные подходы к лечению больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента st и многососудистым поражением // СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ IV Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике», Кемерово 2011. – С. 173.
  25. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.В., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., и др., всего 7 человек. Госпитальные и отдаленные результаты одноцентрового регистра реваскуляризации больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST с многососудистым поражением // Материалы конференции «Неотложная кардиология 2011». – С. 54.
  26. Тарасов Р.С. Прогностическая роль шкалы «SYNTAX» в оценке отдаленных исходов первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и многососудистым поражением // Приложение. Семнадцатый всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2011. - Том 12. - №6. – С. 290.
  27. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.А., Барбараш О.Л., Моисеенков Г.В., и др., всего 6 человек. Множественное стентирование против этапной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении // Приложение. Семнадцатый всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2011. - Том 12. - №6. – С. 156.
  28. Зинченко С.С., Осокина А.В., Козырин К.А., Аринчев Р.С., Тарасов Р.С., и др., всего 8 человек. Госпитальные результаты двухэтапной реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. Восемнадцатый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. -2012. - Том 13. - №6. – С. 166.
  29. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шушпанников П.А., Кротиков Ю.В., Барбараш О.Л., и др., всего 6 человек. Исходы различных стратегий реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале

- SYNTAX // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. Восемнадцатый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. -2012. - Том 13. - №6. – С. 156.
30. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шушпанников П.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Результаты лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от сроков выполнения второго этапа реваскуляризации // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. Восемнадцатый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. -2012. - Том 13. - №6. – С. 169.

Соискатель

Тарасов Р.С.