

СЕРЕБРЕННИКОВ ИГОРЬ ИВАНОВИЧ
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА,
СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
(SARS-COV-2)

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

3.1.20 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Комаров Роман Николаевич

доктор медицинских наук, профессор

Копылов Филипп Юрьевич

Официальные оппоненты:

Шумаков Дмитрий Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», руководитель отдела хирургии сердца и сосудов.

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, профессор, член – корреспондент РАН, МНОЦ МГУ ФГБОУ ВО МГУ имени М. В. Ломоносова, заместитель директора по научной работе.

Ведущая организация: ФГБУ «НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева» Минздрава России. г. Москва.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.01 (Д 208.073.03) в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а.)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Галяутдинов Дамир Мажитович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы

В декабре 2019 г. в Ухане, провинция Хубэй Китайской Народной Республики, произошла вспышка пневмонии, вызванная новым штаммом коронавируса Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2), которая быстро распространилась в Китае, Западной Европе, Соединенных Штатах Америки с последующим быстрым распространением по остальному миру [Wang D., 2020] и к ноябрю 2021 г. число подтвержденных случаев пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 достигло 250 млн случаев. Данные стран-участниц Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показали, что помимо респираторных проявлений у инфицированных SARS-CoV-2 развивались и тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, связанные с нарушением коагуляции [Guo T., 2020]. 11 февраля 2020 г. ВОЗ было определено, что симптомокомплекс, связанный с SARS-CoV-2 не ограничивается только поражением респираторных путей и легких, а также сопровождается поражением других органов и систем в связи с чем появилось понятие нового заболевания – COronaVirus Disease-19 (COVID-19). Вспышка COVID-19 перегрузила систему здравоохранения, что особенно показательно проявилось в Северной Италии, где COVID-19 распространился очень быстро, вызвав истощение резервов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [Remuzzi A., 2020]. С целью госпитализации максимального количества пациентов отменялись все не urgentные процедуры и полностью изменилась рутинная клиническая практика. Одновременно было отмечено значимое снижение частоты госпитализации пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в стационары несмотря на то, что ОКС по-прежнему остается основной причиной смертности во всем мире и составляет примерно 20 % в структуре всех смертей в Европе и России.

Особое значение имеет тот факт, что ОКС представляет собой спектр патологических состояний, ассоциированных с острой ишемией или инфарктом миокарда (ИМ), возникающих на фоне резкого снижения коронарного кровотока [Amsterdam E., 2014] и связан с несоответствием между доставкой и потреблением

кислорода, которые возникают и при таких клинических состояниях, как дыхательная недостаточность (ДН) или инфекционное заболевание [Thygesen K., 2019]. В настоящее время хорошо известно, что инфекционные состояния являются провоцирующими факторами, которые усугубляют сердечно-сосудистые события, особенно ОКС [Musher D., 2019]. Риск острого ИМ в контексте респираторного инфекционного заболевания достигает пика в начале инфекции и пропорционален тяжести заболевания. Определено, что острая ДН с последующей тяжелой гипоксемией способствует активации симпатической системы, увеличивающей частоту сердечных сокращений, сердечный выброс и сократимость, что в итоге повышает потребность миокарда в кислороде [Sandoval Y., 2019], а частота недиагностированного острого ИМ у пациентов, умерших от острого респираторного заболевания находится в пределах от 5 % до 25 % [Sandoval Y., 2019]. Кроме того, существует и понятие провоспалительного состояния, ассоциированного с сочетанием инфекции дыхательных путей и ОКС. Данная ассоциация установлена при многих инфекциях и, существует мнение, что аутоиммунный ответ организма может играть решающую роль в возникновении воспалительного компонента, запускающего ОКС [Sandoval Y., 2019]. Выявлено, что вирусные респираторные инфекции связаны с экспрессией генов, активирующих агрегацию тромбоцитов, что в результате повышает риск острого ИМ [Rose J., 2015].

Отдельное значение имеет проблема оказания помощи пациентам с ОКС и вирусными респираторными инфекциями, особенно COVID-19, что обусловлено рядом малоизученных аспектов. Во-первых, к этим аспектам необходимо отнести определение лучшей тактики реваскуляризации миокарда, включая определение эффективности тромболитика и первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с ОКС и COVID-19. Во-вторых – определение оптимальной антитромботической терапии в данной когорте больных и наконец – определение стратегии оказания медицинской помощи пациентам с ОКС и COVID-19, включая особенности госпитализации в стационары. Научное исследование,

посвященное изучению перечисленных аспектов, представляется чрезвычайно актуальным.

Цель исследования

Улучшение госпитальных и краткосрочных результатов лечения острого коронарного синдрома у пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией.

Задачи исследования

1. Сравнить результаты применяемых стратегий первичного ЧКВ и тромболизиса в лечении пациентов с ОКС и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией.
2. Проанализировать ангиографические результаты ЧКВ у пациентов с ОКС и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией в сравнении с неинфицированными.
3. Оценить влияние антитромботической терапии, назначаемой пациентам с ОКС и COVID-19 на частоту и тяжесть кровотечений на госпитальном этапе и в краткосрочном периоде.
4. Определить эффективность подходов к госпитализации пациентов с ОКС и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией в специализированные ЧКВ-центры для инфицированных COVID-19 пациентов и ЧКВ-центры для неинфицированных пациентов с последующим их переводом в инфекционные стационары после ЧКВ.

Научная новизна

Впервые на достаточном клиническом материале ($n = 153$) описаны и проанализированы вопросы эффективности различных подходов к реваскуляризации миокарда (ЧКВ/тромболизис) у пациентов с ОКС и COVID-19, а также организационные аспекты экстренной помощи пациентам с ОКС и COVID-19. Доказано, что первичное ЧКВ у пациентов с ОКС и COVID-19 является предпочтительным методом реваскуляризации по сравнению с тромболизисом.

Выявлено, что обоснованное назначение пациентам с ОКС и COVID-19 антитромботической терапии не сопряжено с рисками значимых и жизнеугрожающих кровотечений. Определено, что при первичном поступлении пациентов с ОКС и COVID-19 в ЧКВ-центр для неинфицированных COVID-19 пациентов нецелесообразен их перевод в специализированные ЧКВ-центры для инфицированных пациентов, так как это приводит не только к увеличению временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар», но и увеличению числа пациентов с клиникой тяжелой острой сердечной недостаточности (СН), увеличению госпитальной и краткосрочной летальности.

Теоретическая и практическая значимость

Результатом исследования послужила разработка оптимальной стратегии госпитализации пациентов с ОКС и COVID-19, а также определение наиболее эффективного метода реваскуляризации данной когорты больных. Показано, что ЧКВ у таких пациентов показывает свою эффективность в отношении краткосрочного прогноза по сравнению с тромболизом. В то же время доказано, что кровоток в дистальном русле после ЧКВ у пациентов с ОКС и COVID-19 ниже по сравнению с неинфицированными пациентами. Продемонстрировано, что тройная антитромботическая терапия, назначаемая пациентам перенесшим ОКС на фоне COVID-19, не повышает риск значимых кровотечений.

Разработанные автором практические рекомендации, закономерно вытекающие из результатов исследования, позволят оптимизировать госпитализацию больных и повысить эффективность лечения пациентов с ОКС, инфицированных COVID-19. Результаты диссертации могут быть использованы другими лечебно-профилактическими учреждениями страны, занимающимися оказанием urgentной помощи пациентам с ОКС и с COVID-19/без COVID-19.

Методология и методы исследования

Представленное исследование включило ретроспективный анализ данных 153 пациентов, поступивших с диагнозом ОКС и/или COVID-19 в региональные сосудистые центры Московской области [Серебренников И.И., 2023]. Критерием включения послужил подтвержденный ОКС и подтвержденный по результатам экспресс-теста для выявления антигена SARS-CoV-2 или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки или пневмонии вирусной этиологии COVID-19. Критерии исключения: пациенты с декомпенсированной хронической СН на фоне интактных коронарных артерий; пациенты, имеющие противопоказания к тромболитической терапии; стабильная стенокардия напряжения; пациенты с кардиогенным шоком, вызванным некоронарными причинами.

Включенные в исследование пациенты ($n = 153$) разделены на 5 групп. Формирование групп осуществлялось в соответствии с временными параметрами действия нормативных оснований госпитализации пациентов с ОКС в период пандемии COVID-19: 1-я ($n = 29$) и 2-я ($n = 31$) группы – в соответствии с протоколом госпитализации больных по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р, 3-я ($n = 54$) группа – в соответствии с протоколом госпитализации больных по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 5.03.2021 № 40-Р, 4-я ($n = 39$) группа – в соответствии с протоколами госпитализации больных по распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 29.04.2020 № 50-Р и 5.03.2021 № 40-Р. Формирование 5-й ($n = 41$) группы было осуществлено при помощи «Propensity matching scoring» с использованием программы SPSS из группы 3.

Исследование разделено на 3-ти этапа, в каждом из которых выполнен анализ непосредственных и краткосрочных (до 2-х месяцев) результатов лечения пациентов с ОКС с или без подъема ST с COVID-19/без COVID-19. На каждом этапе исследования используются оригинальные конечные точки, направленные на реализацию задач исследования. В работе использованы современные, корректные

и разнообразные методы статистики, применимые к дизайну исследования и соответствующие количеству пациентов в группах. Статистический анализ проведен в программе «Statistica» (версии 8.0, «StatSoft Inc.», США).

Положения, выносимые на защиту

1. Первичное ЧКВ демонстрирует лучшие результаты в отношении улучшения краткосрочного прогноза у пациентов с ОКС и COVID-19 в сравнении с тромболизисом.

2. После ЧКВ со стентированием коронарных артерий у пациентов с ОКС и COVID-19 отмечаются более низкие показатели коронарного кровотока по TIMI в сравнении с пациентами без коронавирусной инфекции.

3. Выполнение ЧКВ пациентам с ОКС и COVID-19 в условиях ЧКВ-центров для неинфицированных COVID-19 пациентов с последующим их переводом в инфекционный стационар позволяет снизить госпитальную и краткосрочную (до 2-х месяцев) летальность.

4. При соблюдении временных интервалов оказания помощи больным с ОКС на фоне COVID-19 краткосрочные исходы проведенных ЧКВ практически не отличаются от пациентов без COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки для исследования, а также применением современных методов статистического анализа. Результаты, выводы и практические рекомендации подкреплены статистическими расчетами и данными, представленными в таблицах и рисунках. Автор принимал непосредственное личное участие во всех этапах исследования, включая этап госпитализации больных, анализ мировой литературы по теме исследования, разработку задач и дизайна диссертации, сборе данных и выполнении статистического анализа.

Диссертационная работа апробирована 05.12.2023 (протокол № 5) на совместной учебно-методической конференции кафедры кардиологии,

функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедры факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные положения и практические рекомендации, сформированные по результатам диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений Московской области, занимающихся оказанием urgentной помощи пациентам с ОКС, в частности, в Государственных бюджетных учреждениях здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница» и «Сергиево-Посадская районная больница»). Кроме того, полученные данные внедрены в лечебный и учебный процесс Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 2 включены в международную базу данных научного цитирования (Scopus).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. Представленное исследование включило ретроспективный анализ данных 153 пациентов, поступивших с диагнозом ОКС и/или COVID-19 в региональные сосудистые центры ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница» и ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница» в период с апреля 2020 г. по июль 2021 г. по протоколам маршрутизации пациентов с ОКС в период пандемии COVID-19 и соответствующих критериям включения и исключения. Анализируемые группы пациентов: **группа 1** (n = 29) – пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в специализированный ЧКВ-центр для инфицированных пациентов (ГБУЗ МО

«Сергиево-Посадская районная больница») после выявления инфекции на догоспитальном этапе ($n = 29$); **группа 2** ($n = 31$) – неинфицированные COVID-19 пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST, госпитализированные в ЧКВ-центр для неинфицированных пациентов (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»); **группа 3** (первичного ЧКВ при ОКС с или без подъема ST и COVID-19, $n = 54$) – пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в ЧКВ-центр для неинфицированных пациентов (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница») с последующим переводом в инфекционный стационар после выполненного ЧКВ ($n = 54$); **группа 4** (тромболизиса, $n = 39$) – пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в ЧКВ-центры (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница», ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница»), которым на догоспитальном этапе выполнена тромболитическая терапия; **группа 5** (первичного ЧКВ при ОКС с подъемом ST и COVID-19, $n = 41$) – пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST и COVID-19, госпитализированные в ЧКВ-центр для неинфицированных пациентов (ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»), перенесшие первичное ЧКВ и переведенные в инфекционный стационар (в данную группу были отобраны пациенты из группы 3 при помощи «Propensity matching scoring» с использованием программы SPSS).

Первый этап исследования – дизайн исследования и маршрутизация пациентов групп 1 ($n = 29$) и 2 ($n = 31$), включенных в первый этап исследования представлены на «Рисунке 1».

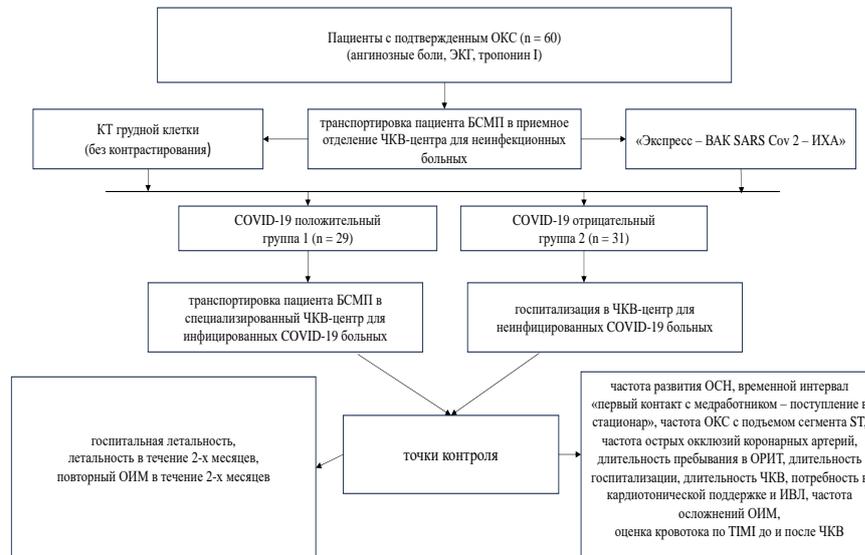


Рисунок 1 – Дизайн первого этапа исследования. БСМП – бригада скорой медицинской помощи

На первом этапе исследования также проведено сравнение структуры назначенной и принимаемой антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, а также оценка частоты кровотечений в течение 2-х месяцев после перенесенного ОКС.

Второй этап исследования – дизайн исследования и маршрутизация пациентов групп 1 (n = 29) и 3 (n = 54), включенных во второй этап исследования представлены на «Рисунке 2».

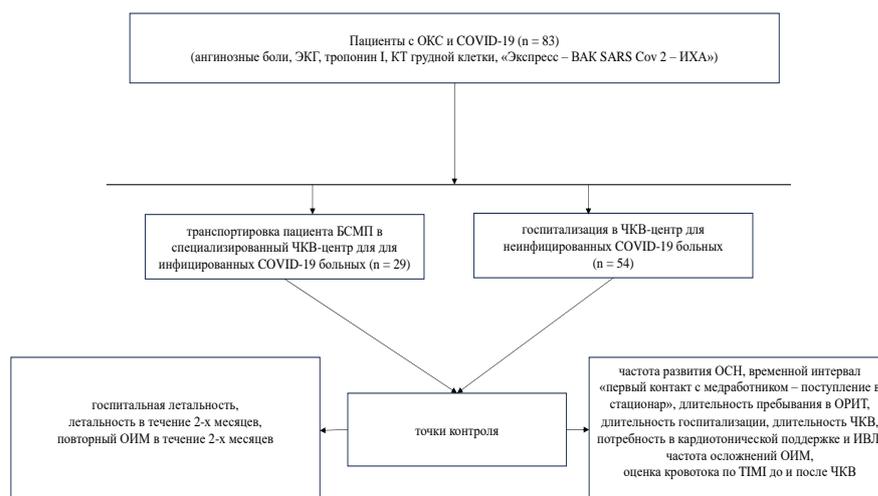


Рисунок 2 – Дизайн второго этапа исследования

Третий этап исследования – дизайн исследования по сравнению групп 4 (n = 39) и 5 (n = 41 представлен на «Рисунке 3».

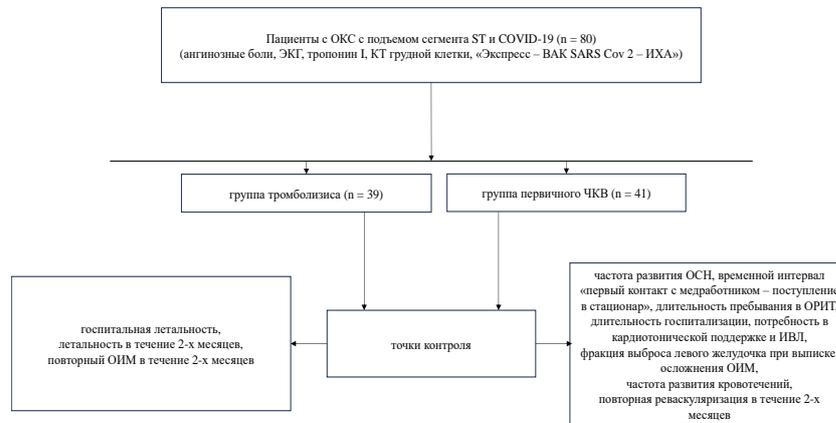


Рисунок 3 – Дизайн третьего этапа исследования

Общая характеристика пациентов

Первый этап исследования. Сравнение исходных клинических данных пациентов 1-й и 2-й групп не выявило статистически достоверной разницы между группами в отношении возрастных ($p = 0,547$), антропометрических (площадь поверхности тела – $p = 0,167$; индекс массы тела – $p = 0,456$), гендерных характеристик ($p = 0,64$). При сравнении исходных клинических данных пациентов, касающихся сердечно-сосудистой и дыхательной систем (SPO_2 , ДН 2 ст при поступлении, острый ИМ в анамнезе, ЧКВ в анамнезе, фибрилляция предсердий, нарушения проводимости, обширное поражение легких – КТ 2 и выше, ОКС с подъемом сегмента ST, многососудистое поражение коронарных артерий, тропонин I), а также маркеров воспаления (С-реактивный белок) при поступлении в группу 1, оказалось больше пациентов с ДН 2 ст. (8 – 27,6 % и 1 – 3,22 %, $p = 0,051$), отмечены достоверно более высокие максимальные значения тропонина I ($11,5 \pm 7,53$ и $2,97 \pm 1,6$ нг/мл, $p = 0,032$) и С-реактивного белка ($29,97 [2; 153]$ и $5,3 [1; 22,1]$ мг/мл, $p = 0,032$). Исследуемые группы были сопоставимы по частоте встречаемости коморбидной патологии (острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, мультифокальный атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая

почечная недостаточность). Вирусная пневмония при поступлении в стационар выявлена у 20 (68,7 %) пациентов 1-й группы, а в течение наблюдения в стационаре – еще у 8 (27,6 %) больных. Всего у 28 (96,6 %) пациентов 1-й группы диагностирована внебольничная пневмония со средним поражением легочной ткани $31,9 \pm 19,93$ %. В свою очередь, в течение пребывания в стационаре пневмония вирусного генеза выявлена у 2 (6,4 %) больных 2-й группы.

Второй этап исследования. Сравнение исходных клинических данных пациентов группы 1 и группы 3 выявило сопоставимость групп в отношении возрастных ($p = 0,112$) и антропометрических характеристик (площадь поверхности тела – $p = 0,133$; индекс массы тела – $p = 0,657$), однако в группе 3 оказалось статистически значимо больше лиц мужского пола (17 – 58,6 % и 50 – 92,6 %, $p = 0,009$). При сравнении исходных клинических данных пациентов, касающихся сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также маркеров воспаления, группы отличались лишь в отношении максимальных значений тропонина I ($11,5 \pm 7,53$ и $8,2 \pm 4,5$ нг/мл, $p = 0,04$). Группы были сопоставимыми в отношении коморбидной патологии.

Третий этап исследования. Сравнение исходных возрастных ($p = 0,510$), антропометрических – $p = 0,299$; индекс массы тела – $p = 0,658$) и гендерных характеристик ($p = 0,449$) группы 4 и группы 5 не выявило статистически достоверной разницы между группами. При сравнении исходных клинических данных пациентов, касающихся сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также маркеров воспаления и коморбидной патологии группы были сопоставимыми. Исключением явилось насыщение капиллярной крови кислородом, которое было достоверно выше в группе 4 по сравнению с группой 5 – $93,9 \pm 1,9$ и $91,1 \pm 1,1$ %, $p = 0,008$.

Протокол ведения пациентов

Медикаментозное лечение включало в себя бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и статины. В случае манифестации острой СН или прогрессирующей артериальной гипотонии назначались вазопрессоры. Всем пациентам назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) в нагрузочной дозе

300 мг, затем 150 мг ежедневно, нефракционированный гепарин (70 МЕ / кг) и клопидогрел (600 мг в качестве нагрузочной дозы и 75 мг один раз в день в качестве поддерживающей дозы). При прогнозируемом времени от первого контакта с медработником до раздутия баллона в инфаркт-связанной артерии более 90 мин. всем пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, не имеющим противопоказаний для введения тромболитических препаратов (до 30 мин. от момента первого медицинского контакта), проводилась тромболитическая терапия по стандартной схеме. После тромболитической терапии каждые 30 мин. регистрировалась ЭКГ. При отсутствии эффективности тромболитической терапии (снижение подъема сегмента ST < 50 % через 90 мин.) выполнялось экстренное ЧКВ, в противном случае медикаментозное лечение продолжалось и выполнялась плановая коронарография. Перед ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и АСК 300 мг. Коронарография и ЧКВ выполнялись доступом через лучевую артерию и после пункции лучевой артерии внутривенно вводили болюсную дозу гепарина (80 – 100 МЕ/кг). В случае наличия массивного тромботического процесса производилась тромбоаспирация.

Лечение пациентов групп 1 и 2 осуществлялось в соответствии с принципом разделения стационаров на два типа – для неинфицированных и инфицированных пациентов. Лечение пациентов групп 3 и 5 осуществлялось в соответствии с принципом разделения коечного фонда на палаты для неинфицированных пациентов и палаты (отдельные боксы) для инфицированных. Стационарное лечение пациентов группы 4 осуществлялось как на основании принципа разделения стационаров на инфекционный/неинфекционный, так и разделения коечного фонда стационара на инфекционный/неинфекционный.

Все медицинские работники соблюдали меры, направленные на предотвращение распространения COVID-19, используя эффективные средства индивидуальной защиты. Дезинфекция всего оборудования в лаборатории ЧКВ проводилась между каждой процедурой в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Методы исследования

В исследовании применены следующие методы исследования: сбор жалоб и анамнестических данных, физикальное исследование, с определением функционального класса СН по NYHA и стенокардии (при наличии ишемической болезни сердца) по классификации Канадского кардиоваскулярного общества; инструментальные неинвазивное обследование – электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, обзорная рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки (нативное исследование), трансторакальная эхокардиография; лабораторные методы исследования – экспресс-тест для выявления антител класса IgG к SARS-CoV-2, количественный тест на антитела к коронавирусу SARS-CoV-2, количественное определение высокочувствительного тропонина I, общий анализ крови, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование крови, посев крови, липидный спектр крови; инвазивные методы – селективная полипозиционная коронароангиография, (кровоток в инфаркт – зависимой артерии оценивался при помощи классификации TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction); оценка краткосрочных исходов – очное обследование в клинике через 2 месяца после ОКС с выполнением ЭКГ и трансторакальной эхокардиографии, а в случае отсутствия возможности очного визита пациентов, давших предварительное согласие на участие в исследовании, получение данных об их состоянии проводилось через социальные сети; статистическая обработка данных с использованием программы Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первый этап исследования

В группе 2 на госпитальном этапе статистически чаще применена стратегия двойной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел – 0 (0 %) против 13 (41,9 %), $p \geq 0,001$; АСК + тикагрелор – 0 (0 %) против 16 (51,6 %), $p = 0,0007$) в то время как в группе 1 достоверно чаще проводилась тройная антитромботическая терапия (АСК + тикагрелор + низкомолекулярный гепарин или новые оральные

антикоагулянты – 10 (34,5 %) против 1 (3,2 %), $p = 0,0007$; АСК + клопидогрел + низкомолекулярный гепарин или новые оральные антикоагулянты – 19 (65,5 %) против 1 (3,2 %), $p \geq 0,001$).

В течение 2-х месяцев после перенесенного ОКС в группе 1 в сравнении с группой 2 отмечалась достоверно более высокая частота незначительных кровотечений (17 – 58,6 % против 4 – 17,4 %, $p < 0,05$), тогда как в группе 2 было статистически больше пациентов, у которых отсутствовали жалобы на кровотечения (10 – 34,5 % против 27 – 87,1 %, $p < 0,05$). Тем не менее, значимые геморрагии манифестировали лишь у 2-х (6,9 %) пациентов группы 1. Для обеих групп было характерно отсутствие жизнеугрожающих кровотечений.

Первичные точки контроля. Анализ госпитальной летальности выявил статистически более высокий ее уровень в группе 1 (ОКС и COVID-19) – 10 (34,5 %) по сравнению с группой 2 (неинфицированные больные COVID-19 с ОКС) – 2 (6,5 %), $p = 0,009$ «Рисунок 4».

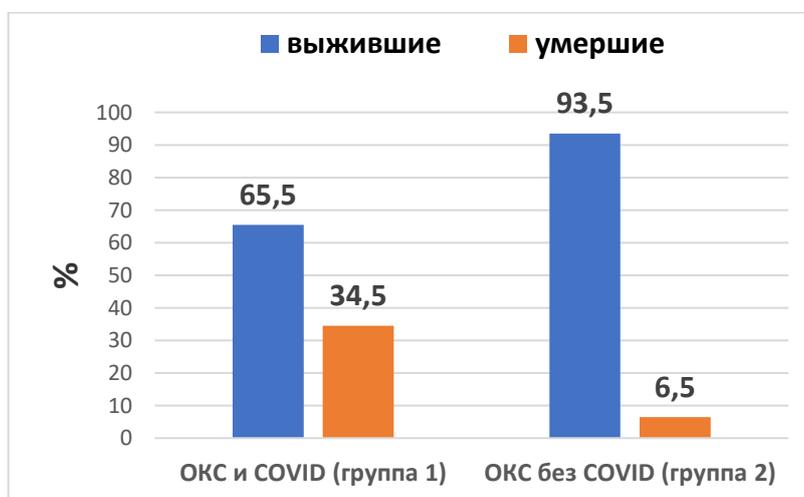


Рисунок 4 – Госпитальная летальность (первый этап исследования)

Анализ причин госпитальной летальности показал, что в группе 2 все случаи ($n = 2$), были связаны с развитием острой СН, тогда как в группе ОКС и COVID-19 данное осложнение послужило причиной смерти 3-х пациентов, а в 7-и случаях причиной летального исхода была прогрессирующая ДН, развившаяся на фоне значимого поражения легочной ткани и цитокинового «шторма».

После выписки из стационара в течение 2-х месяцев в группе 2 летальных случаев не зафиксировано, тогда как в группе 1 умерло 4 (21,1 %) пациента ($p = 0,017$). Причина смерти 1 больного 1-й группы неизвестна, у 1 – острое нарушение мозгового кровообращения, а у 2-х (6,9 %) пациентов развился острый ИМ, тогда как в группе 2 случаев острого ИМ не зафиксировано. Однако статистически достоверной разницы в отношении повторного острого ИМ между группами не зафиксировано ($p = 0,134$). 2-х месячная выживаемость пациентов с COVID-19, перенесших ОКС составила 15 (51,7 %) случаев, а неинфицированных – 29 (93,5 %), $p = 0,017$.

Вторичные точки контроля. Анализ частоты развития острой СН выявил статистически значимую разницу между группами: в группе 1 по сравнению с группой 2 (12 – 41,4 % против 5 – 16,1 %, $p = 0,03$).

Особенности маршрутизации пациентов, направленной на разделение потоков инфицированных и неинфицированных лиц, привели к увеличению временного интервала «первый контакт с медработником – госпитализация в стационар» – $252 \pm 93,4$ мин (группа 1) против 141 ± 79 мин (группа 2), $p < 0,01$. Следует отметить, что 19 больных группы 1 поступили в инфекционный ЧКВ-центр после диагностированной коронавирусной инфекции COVID-19 в других сосудистых центрах, относившихся к сосудистым центрам для неинфицированных больных, и лишь 10 пациентов были доставлены непосредственно из дома.

В группе 1 отмечена тенденция к большему количеству пациентов, поступивших с ОКС и подъемом сегмента ST (21 – 72,4 %), по сравнению с исследуемыми группы 2 (8 – 27,6 %), однако статистически достоверной разницы не выявлено ($p = 0,082$).

Пациентам с подъемом сегмента ST проводилось экстренное первичное ЧКВ, в остальных случаях – отсроченное ЧКВ. Следует отметить, что всем пациентам ($n = 60$) выполнялась диагностическая коронарография, при этом у 2-х (6,9 %) больных группы 1 не выявлено поражений коронарных артерий, тогда как в группе 2 таких случаев не отмечено, тем не менее, статистически достоверной разницы не обнаружено – $p = 0,134$.

Исследуемые группы не отличались в отношении частоты развития острых окклюзий коронарных артерий: 15 (51,7 %) в группе 1 против 16-ти (51,6 %) в группе 2 ($p = 0,986$). Сравнение длительности пребывания в ОРИТ выявило значимое увеличение этого показателя в группе 1 – 2 дня [1; 48] против 1 [0,5; 4] в группе 2 ($p = 0,055$). Сравнение длительности пребывания в стационаре также выявило значимое увеличение данного показателя в группе 1 – $9,6 \pm 5,6$ дней против $6,6 \pm 1,24$ дней в группе 2 ($p = 0,038$).

Длительность процедуры ЧКВ оказалась выше в группе 1 – $59,07 \pm 25,7$ мин против $45,1 \pm 15,2$ мин ($p = 0,013$). Исследуемые группы не различались в отношении количества пациентов, нуждавшихся в кардиотонической поддержке – 14 (48,3 %) в группе 1 против 12-ти (38,7 %) в группе 2 ($p = 0,183$). Сравнение количества пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, выявило значимое их увеличение в группе 1 по сравнению с группой 2 (10 – 34,5 % против 2 – 6,5 %, $p = 0,009$).

При анализе осложнений острого ИМ в группе 1 отмечено 2 случая развития постинфарктной аневризмы левого желудочка, тогда как в группе 2 у 1 пациента развилась АВ-блокада 3-й степени, разрешившаяся после реваскуляризации инфаркт-зависимой правой коронарной артерии. Статистически достоверной разницы между группами в отношении осложнений острого ИМ не выявлено.

Оценка кровотока по TIMI до и после ЧКВ представлена в «Таблице 1». Исходные характеристики кровотока были идентичными между группами, однако в группе 1 было 2 пациента с нормальным коронарным кровотоком. После процедуры ЧКВ в обеих группах не зарегистрировано случаев TIMI 0 и TIMI 1. Достоверно чаще в группе 1 регистрировалось замедленное наполнение дистального русла (TIMI 2), а нормальный кровоток (TIMI 3) достоверно чаще регистрировался во 2-й группе.

Таблица 1 – Оценка кровотока по TIMI до- и после чрескожного коронарного вмешательства

Оценка по TIMI	Группа 1, (n = 29)	Группа 2, (n = 31)	p
До чрескожного коронарного вмешательства:			
0, n (%)	15 (51,7)	16 (51,6)	0,986
I, n (%)	12 (41,4)	15 (48,4)	0,334
II, n (%)	–	–	–
III, n (%)	2 (6,9)	0	0,134
После чрескожного коронарного вмешательства:			
I, n (%)	–	–	–
II, n (%)	12 (41,4)	2 (6,5)	0,007
III, n (%)	15 (51,7)	29 (93,5)	0,009

Второй этап исследования

Первичные точки контроля. Госпитальная летальность оказалась достоверно ниже в группе 3 – 7,4 % против 34,5 % в группе 1 ($p = 0,004$) «Рисунок 5».

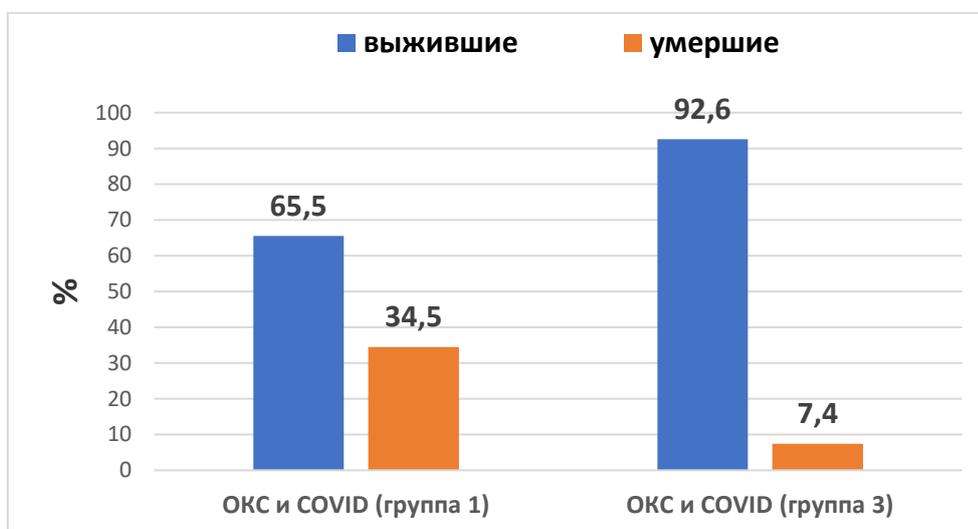


Рисунок 5 – Госпитальная летальность (второй этап исследования)

Следует отметить, что в группе 1 лишь у 3-х пациентов непосредственной причиной смерти послужила острая СН на фоне сохраняющегося или рецидивировавшего острого ИМ. В свою очередь, в группе 3 – 2 летальных случая были обусловлены кардиальными причинами, у 1 пациента смерть наступила на

фоне прогрессирующей ДН, и в 1 случае по причине острого нарушения мозгового кровообращения.

Сравнительный анализ смертности через 2 месяца после выписки выявил более высокий показатель в группе 1 – 21,1 % против 2 % в группе 3 ($p = 0,034$). Таким образом, общая выживаемость в течение 2-х месяцев после выписки из стационара по поводу ОКС и коронавирусной инфекции COVID-19 составила 51,7 % в группе 1 и 90,7 % в группе 3. Повторный острый ИМ в течение 2-х месяцев наблюдения развился у 2 (6,9 %) пациентов группы 1 и у 2 (3,7 %) – группы 3 ($p = 0,265$).

Вторичные точки контроля. Частота развития острой СН оказалась выше в группе 1 – 41,4 % против 3,7 % в группе 3 ($p = 0,009$). Группа 3 была связана с достоверно более коротким временным интервалом «первый контакт с медработником – госпитализация в стационар» – 133 ± 65 мин против $252 \pm 93,4$ мин в группе 1 ($p = 0,0246$). Сравнение длительности процедуры ЧКВ также не выявило разницы между группами – $59,07 \pm 25,7$ мин против $63,1 \pm 19,9$ мин ($p = 0,134$). В группе 1 – 14 (48,3 %) пациентов нуждались в кардиотонической поддержке, а в группе 3 – 18 (33,3 %), $p = 0,097$. Сравнение количества пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких выявило значимое их увеличение в группе 1 – 10 (34,5 %) против 4 (7,4 %) в группе 3 ($p = 0,0218$). Сравнение длительности пребывания в ОРИТ выявило значимое увеличение этого показателя в группе 1 – 2 дня [1; 48] против 1 [0,8; 12] в группе 3 ($p = 0,041$). Сравнение длительности пребывания в стационаре не выявило статистически достоверной разницы между группами: в группе 1 – $9,7 \pm 5,6$ дней против $10,2 \pm 7,4$ дня в группе 3 ($p = 0,216$). При анализе осложнений острого ИМ в группе 1 отмечено два случая развития постинфарктной аневризмы левого желудочка, тогда как в группе 3 у 1 пациента развилась постинфарктная аневризма левого желудочка, а у 2-х – ишемическая митральная недостаточность. Статистически достоверной разницы между группами в отношении осложнений острого ИМ не выявлено ($p = 0,387$). Оценка кровотока по TIMI до и после ЧКВ представлена в «Таблице 2».

Таблица 2 – Оценка кровотока по TIMI до и после чрескожного коронарного вмешательства (второй этап исследования)

Оценка по TIMI	Группа 1, (n = 29)	Группа 3, (n = 54)	p
До чрескожного коронарного вмешательства:			
0	15 (51,7 %)	25 (46,3 %)	0,523
I	12 (41,4 %)	28 (51,8 %)	0,221
II	–	–	–
III	2 (6,9 %)	1 (1,9 %)	0,305
После чрескожного коронарного вмешательства:			
I	–	–	–
II	12 (41,4 %)	25 (46,3 %)	0,576
III	15 (51,7 %)	28 (51,8 %)	0,891

Исходные характеристики кровотока были идентичными между группами. После процедуры ЧКВ успешная реваскуляризация достоверно достигнута примерно лишь у 51 % в обеих группах, тогда как у 41,4 % пациентов группы 1 и 51,8 % – группы 3 отмечалось замедление кровотока дистальнее зоны реваскуляризации.

Третий этап исследования

Первичные точки контроля. Анализ госпитальной летальности выявил более высокий ее уровень в группе 4 (тромболизис): 6 (15,4 %) пациентов против 2 (4,9 %) в группе 5 (первичное ЧКВ). Тем не менее, статистически достоверной разницы между группами в отношении госпитальной летальности не выявлено – $p = 0,12$ «Рисунок 6».



Рисунок 6 – Госпитальная летальность (третий этап исследования)

Следует отметить, что всем 6-ти пациентам группы 4, умершим в стационаре, выполнено отсроченное ЧКВ, ввиду неэффективной тромболитической терапии. Причиной смерти 2-х пациентов послужила прогрессирующая СН, а 4-х – полиогранная недостаточность на фоне вирусной пневмонии. Причины смерти 2-х пациентов группы 5: в 1 случае – прогрессирующая ДН на фоне вирусной пневмонии, во 2-м – острая СН. Выживаемость через 2 месяца после перенесенного ОКС составила 79,5 % в группе 4 и 95,1 % в группе 5, $p = 0,035$. В группе 5 летальных исходов не зафиксировано, в группе 4 – 2 летальных исхода (1 – неизвестная причина, 1 – повторный острый ИМ). При сравнении частоты повторного острого ИМ между группами статистически достоверной разницы не выявлено, $p = 0,474$.

Вторичные точки контроля. Группа 4 отличалась более длительным временным интервалом «первый контакт с медработником – поступление в стационар» ($p = 0,006$), а также более частой повторной реваскуляризацией в течение 2-х месяцев после выписки ($p = 0,005$). Кроме того, среди пациентов, подвергшихся тромболизису 11-ти (28,2 %) потребовалось выполнение первичного внепланового ЧКВ ввиду неэффективности тромболитической терапии ($p = 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Первичное ЧКВ демонстрирует лучший краткосрочный (до 2-х месяцев) прогноз по сравнению с тромболизисом у пациентов с ОКС с подъемом ST и COVID-19 по выживаемости (95,1 % против 79,5 %, $p = 0,035$) и необходимости повторных реваскуляризаций миокарда (2,4 % против 23 %, $p = 0,005$).
2. ЧКВ у пациентов, инфицированных COVID-19 в сравнении с неинфицированными связаны с более низкой эффективностью реваскуляризации миокарда (количество пациентов с TIMI 3 после ЧКВ 51,7 % против 93,5 %, $p = 0,009$).
3. Комбинированная двойная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, назначаемая пациентам с ОКС и COVID-19 не приводит к развитию кровотечений

более 2-х баллов по шкале BARC в госпитальные и краткосрочные (до 2-х месяцев) сроки наблюдения.

4. Тактика перевода пациентов с ОКС и COVID-19 из ЧКВ-центра для неинфицированных COVID-19 пациентов в специализированные ЧКВ-центры для инфицированных пациентов сопровождается увеличением временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар» по сравнению с неинфицированными пациентами ($252 \pm 93,4$ мин против 141 ± 79 мин., $p < 0,01$), увеличением числа пациентов с клиникой тяжелой острой СН ($38,7$ % против $17,2$ %, $p = 0,059$), а также увеличением госпитальной ($34,5$ % против $6,5$ %, $p = 0,009$ соответственно) и краткосрочной (в течение 2-х месяцев) летальности ($21,1$ % против 0 %, $p = 0,017$ соответственно).

5. Выполнение ЧКВ пациентам с ОКС и COVID-19 в условиях ЧКВ-центров для неинфицированных COVID-19 пациентов с последующим их переводом в инфекционный стационар обеспечивает сокращение временного интервала «первый контакт с медработником – поступление в стационар» с $252 \pm 93,4$ мин. до 133 ± 65 мин. ($p = 0,024$), снижение госпитальной и краткосрочной (до 2-х месяцев) летальности ($34,5$ % против $7,4$ %, $p = 0,004$ и $21,1$ % против 2 %, $p = 0,034$ соответственно), а также снижение частоты манифестации тяжелой острой СН ($41,4$ % против $3,7$ %, $p = 0,009$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе метода реваскуляризации коронарных артерий при ОКС у пациентов, инфицированных COVID-19 целесообразно выполнение первичного ЧКВ с реваскуляризацией инфаркт-зависимого коронарного бассейна.

2. Пациенты, перенесшие тромболизис на догоспитальном этапе по поводу ОКС на фоне COVID-19 нуждаются в наблюдении на всех этапах лечения, учитывая высокую частоту внеплановых ЧКВ в стационаре и повторных реваскуляризаций в краткосрочном периоде (до 2-х месяцев) после перенесенного ОКС и COVID-19.

3. Оптимальной является тактика госпитализации пациентов с ОКС и COVID-19 в неинфекционные ЧКВ-центры с наличием индивидуальных боксов с последующим их переводом в инфекционный стационар.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Серебренников, И.И.** Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-COV-2) / **И.И. Серебренников**, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров [и др.]. // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 6-11.
2. **Серебренников, И.И.** Острый коронарный синдром: новые реалии в эпоху пандемии COVID-19 / **И.И. Серебренников**, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров [и др.]. // Креативная кардиология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 163–178.
3. Муканова, М.Б. Острый коронарный синдром у пациентов со стенозом клапана аорты / М.Б. Муканова, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров, **И.И. Серебренников** [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21. – № 2. – С. 73-78.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – Ацетилсалициловая кислота	ЭКГ – электрокардиография
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	COVID-19 – COronaVirus Disease-19 – Новая коронавирусная инфекция
ДН – дыхательная недостаточность	SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2 – Острый респираторный коронавирус-2
ИМ – инфаркт миокарда	TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction – Шкала оценки коронарного кровотока
ОКС – острый коронарный синдром	
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	
СН – сердечная недостаточность	
ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства	