

УДК 616.127-005.8-089.81-06:616.132.2-007.272  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-137-146>

## Фенотипы синдрома коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow), развивающегося в ходе выполнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда

Фролов А.А.<sup>1,2</sup>, Фролов И.А.<sup>2</sup>, Уланова Н.Д.<sup>2</sup>, Починка И.Г.<sup>1,2</sup>, Кузьмичев К.В.<sup>1,2</sup>, Мухин А.С.<sup>1</sup>, Шарабрин Е.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ)  
Россия, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница (ГКБ) № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода  
Россия, 603018, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** используя метод кластеризации, определить и охарактеризовать клиничко-патогенетические фенотипы феномена коронарной микрососудистой обструкции (КМСО), возникающего при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

**Материалы и методы.** Включены 190 больных с КМСО в ходе ЧКВ при ИМ I типа в 2013–2020. Критерии КМСО: кровотоков < 3 баллов в инфаркт-ответственной артерии (ИОА) по TIMI flow grade (TFG); перфузия < 2 баллов по Myocardial blush grade; резольюция сегмента ST < 70%. Медиана возраста – 64 [56; 70] лет, 137 (72%) мужчин, 53 (28%) женщин. ИМ с подъемом ST (ИМпСТ) у 170 больных (89%). Первичное ЧКВ в 127 (67%) случаях. Скончались 9 пациентов (4,7%). Фенотипирование с помощью EM (англ. excretion-maximization) алгоритма кластеризации.

**Результаты.** Выявлены три кластера в соотношении 56% (n = 106) / 27% (n = 52) / 17% (n = 32). Значение параметров, соответственно: возраст 62 [54; 67] / 73 [67; 79] / 59 [50; 65] года; женщины 8 (8%) / 39 (77%) / 6 (19%); ИМпСТ 102 (96%) / 43 (83%) / 25 (78%); тромболитическая терапия 46 (43%) / 6 (12%) / 11 (34%); острая сердечная недостаточность 1 [1; 2] / 2 [1; 4] / 2 [2; 2] класса; отношение тромбоцитов к лимфоцитам 110 [78; 153] / 106 [85; 132] / 132 [100; 182]; глюкоза при поступлении 8,0 [6,9; 9,6] / 11,1 [8,8; 15,2] / 7,5 [6,1; 8,1] ммоль/л; общий холестерин 4,7 [4,2; 5,4] / 5,3 [3,7; 6,2] / 5,1 [4,5; 6,2] ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI 77 [64; 88] / 58 [46; 74] / 81 [64; 88] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; Syntax Score 15 [10; 21] / 20 [14; 26] / 8 [5; 10] баллов; Syntax Score в ИОА 9 [8; 15] / 12 [7; 16] / 6 [3; 7] баллов; коллатерали по Rentrop 0 [0; 1] / 0 [0; 1] / 0 [0; 0] степени; тромбоз ИОА по TIMI thrombus grade 5 [5; 5] / 5 [3; 5] / 1 [0; 2] степени; TFG 0 [0; 0] / 0 [0; 1] / 2 [2; 3] степени; аспирационная тромбэктомия 30 (28%) / 7 (13%) / 4 (13%); баллонная ангиопластика 99 (93%) / 45 (87%) / 16 (50%); диаметр ИОА 3,5 [3,0; 3,5] / 3,0 [2,8; 3,5] / 3,5 [3,0; 3,5] мм; ЧКВ двух и более артерий 0 (0%) / 4 (8%) / 3 (9). Смертельные исходы – 2 (1,9%), 7 (13,5%) и 0 (0%) пациентов соответственно (p = 0,002,  $\chi^2$ -Pearson).

**Заключение.** Определены три фенотипа. Фенотип 1: выраженный тромбоз ИОА, преимущественно мужчины, умеренное атеросклеротическое поражение. Фенотип 2: преимущественно женщины старческого возраста, высокая гипергликемия, выраженное атеросклеротическое поражение, тяжелая сердечная недостаточность, нарушенная функция почек, тромбоз ИОА. Фенотип 3: преимущественно мужчины, незначительные изменения коронарных артерий, отсутствие значимого тромбоза и сохраненный кровоток в ИОА до ЧКВ, повышенные уровни маркеров воспаления и общего холестерина.

✉ Фролов Алексей Александрович, frolov-al-al@yandex.ru

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, коронарная микрососудистая обструкция, no-reflow, чрескожное коронарное вмешательство, кластеризация, фенотипирование, клинико-патогенетические фенотипы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках программы «Приоритет 2030».

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 5 от 08.04.2022).

**Для цитирования:** Фролов А.А., Фролов И.А., Уланова Н.Д., Починка И.Г., Кузьмичев К.В., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г. Фенотипы синдрома коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow), развивающегося в ходе выполнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):137–146. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-137-146>.

## Phenotypes of coronary microvascular obstruction phenomenon (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in myocardial infarction

Frolov A.A.<sup>1,2</sup>, Frolov I.A.<sup>2</sup>, Ulanova N.D.<sup>2</sup>, Pochinka I.G.<sup>1,2</sup>, Kuzmichev K.V.<sup>1,2</sup>, Mukhin A.S.<sup>1</sup>, Sharabrin E.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University

10/1, Minin and Pozharskysq., Nizhny Novgorod, 603950, BOX-470, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 13 of the Nizhny Novgorod Avtozavodsky District

51, Patriotov Str., Nizhny Novgorod, 603018, Russian Federation

### ABSTRACT

**Objective:** using the clustering method, to determine and describe the clinical and pathogenetic phenotypes of the coronary microvascular obstruction phenomenon (CMVO) that occurs during percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with myocardial infarction (MI).

**Materials and methods:** the study group included 190 patients with CMVO that occurred during PCI for type 1 MI. Participants admitted in 2013–2020. CMVO criteria: blood flow < 3 points in the infarct-related artery (IRA) according to TIMI flow grade (TFG); perfusion < 2 points for Myocardial blush grade; ST segment resolution < 70%. Median age – 64 [56; 70] years, 137 (72%) men, 53 (28%) women. MI with ST elevation (STEMI) in 170 patients (89%). Primary PCI in 127 (67%) cases. Nine patients (4.7%) have died. Phenotyping was performed using the EM (expectation-maximization) clustering algorithm.

**Results:** three phenotypes have been identified in a ratio of 56% ( $n = 106$ ) / 27% ( $n = 52$ ) / 17% ( $n = 32$ ).

The values of the parameters are respectively: age 62 [54; 67] / 73 [67; 79] / 59 [50; 65] years; women 8 (8%) / 39 (77%) / 6 (19%); STEMI 102 (96%) / 43 (83%) / 25 (78%); thrombolysis 46 (43%) / 6 (12%) / 11 (34%); acute heart failure 1 [1; 2] / 2 [1; 4] / 2 [2; 2] class; platelet to lymphocyte ratio 110 [78; 153] / 106 [85; 132] / 132 [100; 182]; glucose at admission 8,0 [6,9; 9,6] / 11,1 [8,8; 15,2] / 7,5 [6,1; 8,1] mmol/l; total cholesterol 4,7 [4,2; 5,4] / 5,3 [3,7; 6,2] / 5,1 [4,5; 6,2] mmol/l; glomerular filtration rate according to CKD-EPI 77 [64; 88] / 58 [46; 74] / 81 [64; 88] ml/min/1.73m<sup>2</sup>; Syntax Score 15 [10; 21] / 20 [14; 26] / 8 [5; 10] points; Syntax Score in IRA 9 [8; 15] / 12 [7; 16] / 6 [3; 7] points; collaterals according to Rentrop 0 [0; 1] / 0 [0; 1] / 0 [0; 0] degree; TIMI thrombus grade 5 [5; 5] / 5 [3; 5] / 1 [0; 2] degree; TFG 0 [0; 0] / 0 [0; 1] / 2 [2; 3] degree; aspiration thrombectomy 30 (28%) / 7 (13%) / 4 (13%); IRA diameter 3,5 [3,0; 3,5] / 3,0 [2,8; 3,5] / 3,5 [3,0; 3,5] mm; balloon angioplasty 99 (93%) / 45 (87%) / 16 (50%); PCI of 2 or more arteries 0 (0%) / 4 (8%) / 3 (9). Deaths – 2 (1.9%), 7 (13.5%) and 0 (0%) patients, respectively ( $p = 0.002$ ,  $\chi^2$ -Pearson).

**Conclusion.** Three phenotypes have been identified. First phenotype: severe IRA thrombosis, mostly men, moderate atherosclerotic lesions. Second phenotype: mostly elderly women, high hyperglycemia, severe atherosclerotic lesions, severe AHF, impaired renal function, IRA thrombosis. Third phenotype: mostly men, minor changes in

the coronary arteries, absence of significant thrombosis and preserved blood flow in the IRA before PCI, elevated levels of inflammatory markers and total cholesterol.

**Key words:** No-Reflow Phenomenon, Myocardial Infarction, Percutaneous Coronary Intervention, Cluster Analysis, Classification

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was performed within the Priority 2030 program.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 5 of 08.04.2022).

**For citation:** Frolov A.A., Frolov I.A., Ulanova N.D., Pochinka I.G., Kuzmichev K.V., Mukhin A.S., Sharabrin E.G. Phenotypes of coronary microvascular obstruction phenomenon (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-6-13>.

## ВВЕДЕНИЕ

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является основным методом достижения реперфузии при развитии инфаркта миокарда (ИМ). В 5–10% случаев восстановление просвета эпикардиальной инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОА) не приводит к адекватной перфузии миокарда вследствие развития феномена коронарной микрососудистой обструкции (КМСО, «no-reflow») [1, 2]. Развитие КМСО сопряжено с увеличением госпитальной летальности и ухудшением ближайшего и отдаленного прогноза [2].

Отметим, что если в области изучения факторов риска и прогнозирования развития КМСО накопленные в последние годы данные позволяют говорить о серьезных достижениях медицинской науки, то вопрос разработки эффективной лечебной стратегии до сих пор остается открытым. По всей видимости, это обусловлено многофакторностью патогенеза данного осложнения и клинической неоднородностью группы больных, у которых оно развивается [3]. К развитию КМСО могут приводить несколько механизмов, которые реализуются параллельно и неравномерно выражены у различных пациентов [4]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что риск развития КМСО связан с выраженностью тромбоза ИОА, характеристиками атеросклеротической бляшки, тяжестью и объемом ИМ, системным воспалением, нарушением углеводного обмена и характеристиками реперфузии [5].

Рациональным решением проблемы эффективно-го лечения данного осложнения могло бы быть деление пациентов с КМСО на группы с последующим выделением в каждой из них ведущего патогенетического механизма и определением соответствующей терапевтической цели. В настоящее время из-

вестна только одна патогенетическая классификация КМСО, согласно которой выделяют следующие механизмы: 1) микротромбоэмболия; 2) ишемическое повреждение; 3) реперфузионное повреждение; 4) индивидуальная предрасположенность [3]. При этом стоит отметить, что данная классификация сформирована эмпирически и за все 13 лет существования на ее основе не было создано ни одного эффективного лечебного алгоритма [4]. Причиной подобной неэффективности эмпирического подхода по всей видимости является невозможность соотнести разрозненные теоретические данные о патогенезе КМСО с доступными в клинической практике маркерами.

С целью создания объективной и практически ориентированной классификации могут быть использованы математические методы, в частности различные виды кластеризации. На сегодняшний день подобные подходы к проблеме КМСО не применялись.

Цель: используя метод кластеризации, определить и охарактеризовать клинико-патогенетические фенотипы больных, развивших синдром коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) в ходе выполнения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование. Из 18 079 пациентов, поступивших в ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района» города Нижнего Новгорода в 2013–2020 гг. с диагнозом «острый коронарный синдром», отобрано 7456 больных, у которых был выявлен ИМ I типа и выполнено экстренное ЧКВ. Среди больных с ИМ и ЧКВ выделено 232 (3,1%) пациента, развивших КМСО в ходе операции. Пациенты, имевшие ограничение коронарного кровотока и перфузии миокарда

по другим причинам (исходный кардиогенный шок, спазм или диссекция КА и т.д.), были отсеяны. Летальность в данной группе больных составила 13,8% (32 случая смерти в стационаре). Поскольку обязательным условием для проведения кластеризации является отсутствие пропусков в наборе данных для анализа, дополнительным критерием исключения стала невозможность получить необходимые данные в силу организационных причин и ретроспективного характера исследования (в основном из-за отсутствия определенных лабораторных тестов). Таким образом для анализа было отобрано 190 пациентов с ИМ, развивших КМСО в ходе ЧКВ и имеющих полный набор данных для анализа. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Диагноз «ИМ I типа» ставился на основании клинических, электрокардиографических и биохимических показателей в соответствии с универсальным определением третьей, а затем четвертой версии [6]. Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали по классификации Killip [1].

Под ЧКВ понимали имплантацию стента в ИОА, в результате которой просвет эпикардиальной коронарной артерии (КА) был восстановлен: остаточный стеноз менее 50%; исключены диссекция, перфорация, стойкий спазм или крупный тромбоз КА. Для описания коронарного русла и характеристики результатов ЧКВ использовали следующие шкалы: 1) Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade (TFG) [3] – кровоток в ИОА до и после ЧКВ; 2) TIMI thrombus grade (TTG) [1] – выраженность тромбоза ИОА после проведения коронарного проводника; 3) Myocardial blush grade (MBG) [3] – перфузии миокарда после ЧКВ; 4) Rentrop [5] – выраженность коллатералей к ИОА; 5) Syntax Score (SS) [1] – характеристика и количественное описание выраженности атеросклеротического поражения КА (оценивался в общем и отдельно в ИОА).

Феномен КМСО регистрировался согласно критериям Европейского общества кардиологов [7]: 1) TFG менее 3 баллов; 2) MBG менее 2 баллов; 3) резолюция изменений сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) менее 70% в течение 60–90 мин после ЧКВ.

Медиана возраста составила 64 [56; 70] года. Были включены 137 (72%) мужчин и 53 (28%) женщины. Среди 190 включенных больных коронарный анамнез был у 57 (30%), сахарный диабет у 52 (27%). С диагнозом «ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST)» поступили 170 больных (89%). При поступлении у 4 (2%) пациентов была зарегистрирована ОСН III класса, кардиогенный шок диагностирован у 17 (9%).

Медиана общего SS была равной 15 [9; 21] баллам, SS в ИОА – 9 [7; 15] баллам. Ствол левой КА

или передняя межжелудочковая артерия в роли ИОА отмечены у 81 (43%) больного. Исходный выраженный тромбоз ИОА (TTG 4–5 баллов) выявлен у 146 (77%) пациентов, окклюзия КА – у 150 (79%), неразвитые коллатерали к ИОА (0–1 степени по Rentrop) – у 170 (90%). Эктазии коронарных артерий, согласно определению P.S. Swaye [8], были диагностированы у 13 (7%) больных.

Из 190 включенных пациентов первичное ЧКВ было проведено у 127 (67%), у 63 (33%) применен фармакоинвазивный подход (ЧКВ предшествовала системная тромболитическая терапия). Время «симптом – баллон» (от начала ангинозного статуса, до восстановления коронарного кровотока в ходе ЧКВ) составило 9,7 [4,8; 16,0] ч. В 160 (84%) случаях стентирование сочеталось с баллонной ангиопластикой. У 41 (22%) пациента выполнена вакуумная аспирационная тромбэктомия, у 7 (4%) проведено одномоментное ЧКВ на нескольких КА. Медиана количества установленных стентов – 1 [1; 2] штука, длины установленных стентов – 30 [26; 51] мм, давления имплантации – 14 [12; 15] атм. Медиана диаметра ИОА – 3,5 [3,0; 3,5] мм.

С целью лечения КМСО в операционной были использованы следующие методики: интракоронарное введение изосорбида динитрата у 80 (42%) пациентов; интракоронарное введение верапамила – у 43 (23%); внутриаортальная баллонная контрпульсация – у 10 (5%); блокаторы Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов – у 6 (3%).

Медианы основных лабораторных показателей при поступлении были следующими: глюкоза – 8,3 [7,0; 10,5] ммоль/л, отношение уровня тромбоцитов к лимфоцитам (PLR, англ. platelet lymphocyte ratio) – 111 [83; 149], общий холестерин – 4,9 [4,1; 5,7] ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI – 76 [57; 86] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, лейкоциты – 11,3 [8,7; 14,2] 10<sup>9</sup> ед./л, нейтрофилы – 5,1 [4,0; 6,6] 10<sup>9</sup> ед./л, тропонин I – 0,76 [0,10; 6, 35] нг/мл.

В послеоперационном периоде резолюция изменений сегмента ST на ЭКГ была отмечена у 110 (58%) больных, Q-образующий ИМ развился у 172 (91%). Медиана фракции выброса (ФВ) левого желудочка по Simpson на момент выписки – 46 [41; 50] %. На госпитальном этапе скончались 9 пациентов (4,7%). Из 9 умерших больных в 5 случаях (56%) причиной смерти был кардиогенный шок, у 2 (22%) пациентов – механическое осложнение ИМ, отек легких стал причиной смерти у 1 (11%) больного, тромбэмболические осложнения также у 1 (11%) больного.

Для проведения кластеризации были отобраны показатели, являющиеся предикторами развития КМСО, по данным литературы [5]. Из анамнестиче-

ских и клинических показателей оценивали: возраст, пол, наличие коронарного анамнеза, поступление с диагнозом ИМпST, класс ОЧН, состояние гемодинамики, проведение системной тромболитической терапии. Из показателей характеризующих состояние КА и проведенное ЧКВ, отмечали: время «симптом – баллон», SS общий, SS в ИОА, наличие эктазии КА, локализацию поражения в стволе левой коронарной артерии или передней межжелудочковой артерии, локализацию поражения в правой коронарной артерии, коллатерали по Rentrop, диаметр ИОА, TTG, TFG, протяженность атеросклеротического поражения КА, выполнение баллонной ангиопластики (преддилатации, постдилатации) или вакуумной аспирационной тромбэктомии, количество, длину и давление имплантации стентов, одномоментное стентирование нескольких КА. Из лабораторных тестов, проведенных на момент поступления, фиксировали: уровень глюкозы крови, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, сердечного тропонина I; средний объем тромбоцитов, PLR, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, СКФ. Для оценки исходов и тяжести перенесенного ИМ отмечали госпитальную летальность, развитие Q-образующего ИМ и ФВ левого желудочка.

Перед проведением кластеризации все количественные показатели были нормализованы (стандартизованы) на среднее значение и стандартное отклонение ( $Mean \pm SD$ ) [9]. Кластеризация проводилась с помощью EM (англ. expectation-maximization) алгоритма с учетом типа распределения количественных признаков, выбор количества кластеров осуществлялся посредством перекрестной проверки (англ. V-fold cross-validation) [10].

При статистическом анализе для определения характера распределения использован критерий Колмогорова – Смирнова. Учитывая характер распределения, для оценки статистической значимости различий количественных данных использовались тесты Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для оценки значимости различий качественных данных –  $\chi^2$  Пирсона (в том числе с поправкой Йетса), точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При проведении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони (максимальное число сравниваемых групп – 3,  $p < 0,018$  с учетом поправки). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). Кластеризация и статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft, США) и MedCalc 11.5 (MedCalc Software, Бельгия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе выполнения кластеризации была получена модель, состоящая из трех кластеров, выделенных на основании 18 показателей ( $p$ -value для каждого параметра менее 0,05). В модель были включены: возраст, пол, тип ИМ, класс ОЧН, SS общий, SS в ИОА, коллатерали по Rentrop, диаметр ИОА, TTG, TFG, PLR, СКФ, общий ХС, уровень глюкозы крови при поступлении, проведение системной тромболитической терапии, вакуумной аспирационной тромбэктомии, баллонной ангиопластики и ЧКВ на двух и более КА. Пациенты распределились на кластеры следующим образом: кластер 1 – 106 (56%) пациентов, кластер 2 – 52 (27%), кластер 3 – 32 (17%). Стандартизованные средние значения количественных показателей в полученных кластерах представлены на рис. 1, процентные доли качественных показателей – на рис. 2. Для удобства отображения порядковые показатели преобразованы в бинарные (пороговые значения выбраны на основе клинической значимости и являющиеся общепринятыми) [5].

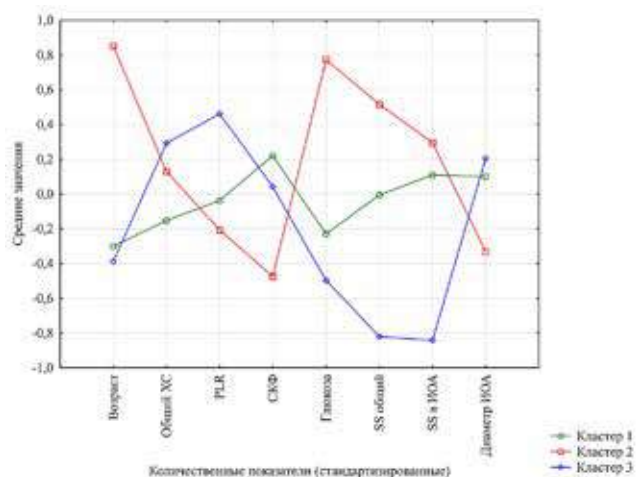


Рис. 1. Стандартизованные средние значения количественных показателей в полученных кластерах: ИОА – инфаркт-ответственная артерия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХС – холестерин, PLR – platelet lymphocyte ratio (отношение уровня тромбоцитов к лимфоцитам), SS – Syntax Score

В табл. представлено сравнение полученных групп по показателям, вошедшим в кластерную модель (множественное и попарное сравнение кластеров с учетом поправки на количество тестов). Кластеры статистически значимо различались по госпитальным исходам «смерть» и «ФВ левого желудочка» (рис. 3). Различий по частоте развития Q-образующего ИМ получено не было: кластер 1 – 99 (93%) пациентов, кластер 2 – 47 (90%), кластер 3 – 26 (81%),  $p = 0,12$ .

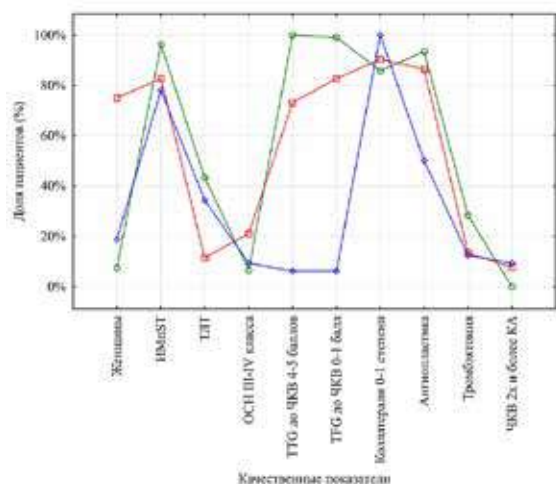


Рис. 2. Процентные доли качественных показателей в полученных кластерах: ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА – коронарная артерия, ОШН – острая сердечная недостаточность, ТЛТ – системная тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, TIMI – thrombolysis in myocardial infarction, TFG – TIMI flow grade, TTG – TIMI thrombus grade

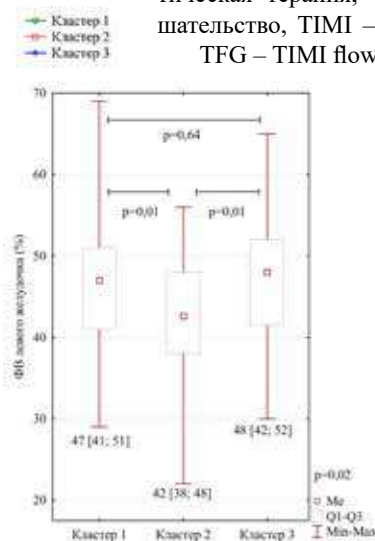
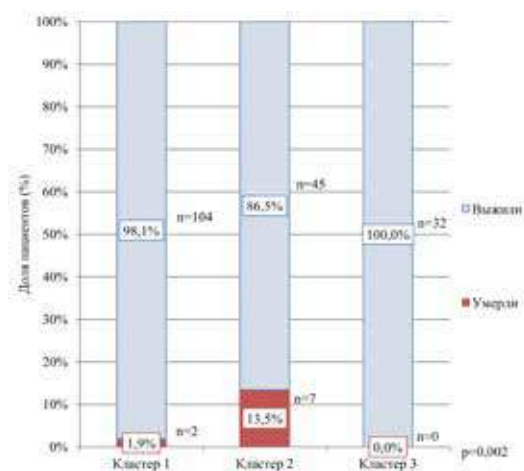


Рис. 3. Сравнение полученных кластеров по госпитальным исходам «смерть» и «ФВ левого желудочка»: Me – медиана, Q1-Q3 – квартиль, Min-Max – минимум-максимум

Таблица

Сравнение полученных групп по показателям, вошедшим в кластерную модель				
Показатель	Кластер 1, n = 106	Кластер 2, n = 52	Кластер 3, n = 32	p-value
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	62 [54; 67] <sup>2</sup>	73 [67; 79] <sup>1,3</sup>	59 [50; 65] <sup>2</sup>	<0,001
Женщин / мужчин, n (%)	8 (8) / 98 (92) <sup>2</sup>	39 (75) / 13 (25) <sup>1,3</sup>	6 (19) / 26 (81) <sup>2</sup>	<0,001
Поступление с ИМпST, n (%)	102 (96) <sup>2,3</sup>	43 (83) <sup>1</sup>	25 (78) <sup>1</sup>	0,002
Проведена системная тромболитическая терапия, n (%)	46 (43) <sup>2</sup>	6 (12) <sup>1,3</sup>	11 (34) <sup>2</sup>	<0,001
ОШН, класс, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	1 [1; 2] <sup>2</sup>	2 [1; 4] <sup>1</sup>	2 [1; 2]	<0,001
Глюкоза крови, ммоль/л, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	8,0 [6,9; 9,6] <sup>2</sup>	11,1 [8,8; 15,2] <sup>1,3</sup>	7,5 [6,1; 8,1] <sup>2</sup>	<0,001
PLR, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	110 [78; 153] <sup>3</sup>	106 [85; 132] <sup>3</sup>	132 [100; 182] <sup>1,2</sup>	0,04
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	4,7 [4,2; 5,4] <sup>2,3</sup>	5,3 [3,7; 6,2] <sup>1</sup>	5,1 [4,5; 6,2] <sup>1</sup>	0,047
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	77 [64; 88] <sup>2</sup>	58 [46; 74] <sup>1,3</sup>	81 [64; 88] <sup>2</sup>	<0,001
Syntax Score общий, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	15 [10; 21] <sup>2,3</sup>	20 [14; 26] <sup>1,3</sup>	8 [5; 10] <sup>1,2</sup>	<0,001
Syntax Score в ИОА, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	9 [8; 15] <sup>3</sup>	12 [7; 16] <sup>3</sup>	6 [3; 7] <sup>1,2</sup>	<0,001
Выраженность коллатералей, степень, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	0 [0; 1] <sup>3</sup>	0 [0; 1] <sup>3</sup>	0 [0; 0] <sup>1,2</sup>	0,01
TIMI thrombus grade, степень, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	5 [5; 5] <sup>2,3</sup>	5 [3; 5] <sup>1,3</sup>	1 [0; 2] <sup>1,2</sup>	<0,001
TIMI flow grade, степень, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	0 [0; 0] <sup>2,3</sup>	0 [0; 1] <sup>1,3</sup>	2 [2; 3] <sup>1,2</sup>	<0,001
Вакуумная аспирационная тромбэктомия, n (%)	30 (28) <sup>2,3</sup>	7 (13) <sup>1</sup>	4 (13) <sup>1</sup>	0,04
Баллонная ангиопластика, n (%)	99 (93) <sup>3</sup>	45 (87) <sup>3</sup>	16 (50) <sup>1,2</sup>	<0,001
Диаметр ИОА, мм, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	3,5 [3,0; 3,5] <sup>2</sup>	3,0 [2,8; 3,5] <sup>1,3</sup>	3,5 [3,0; 3,5] <sup>2</sup>	0,02
Проведено ЧКВ на двух и более КА, n (%)	0 (0) <sup>2,3</sup>	4 (8) <sup>1</sup>	3 (9) <sup>1</sup>	0,009

1, 2, 3 значение показателя статистически значимо (p < 0,018, с учетом поправки Бонферрони), отличается от идентичного показателя из кластера 1, 2 или 3 соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целью методики кластеризации является разбиение выборки на группы (кластеры) так, чтобы каждый кластер состоял из схожих объектов, а объекты разных кластеров существенно отличались друг от друга. Функцией исследователя при выполнении кластеризации является грамотный подбор входных показателей, основанный на актуальных данных об исследуемой проблеме. Поскольку кластеризация является видом машинного обучения «без учителя» («правильное» разделение заранее неизвестно), итоговая классификация, как правило, достаточно объективна и является больше продуктом математического анализа, нежели личным эмпирическим выбором [9, 10]. Итоговой задачей исследователя в этом случае становятся анализ и объяснение полученного результата.

Отметим, что в ряде ситуаций значения показателей из разных кластеров могут пересекаться, что является допустимым, поскольку для любого параметра, используемого для классификации, характерно наличие определенной доли ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Свидетельством наличия статистически значимых различий по включенным показателям между кластерами и, соответственно, корректности полученной модели является значение  $p$ -value для всех параметров менее 0,05. Отметим, что при кластерном анализе происходит разделение исходной выборки по совокупности многих признаков, несмотря на то что отдельные показатели между кластерами могут иметь совпадения [9, 10].

В ходе проведенного анализа была выявлена значительная неоднородность группы пациентов с КМСО и получено три кластера, имевших существенные, статистически значимые отличия (см. табл.). Первый кластер был наиболее многочисленным: 106 (56%) пациентов из 190. Он преимущественно включал относительно молодых (62 [54; 67] года) мужчин (92%) с умеренным атеросклеротическим поражением КА (SS 15 [10; 21] баллов). Из предикторов развития КМСО в данном кластере преобладали выраженный тромбоз ИОА (TTG 5 [5; 5] степени) и связанное с ним резкое снижение исходного коронарного кровотока (TFG 0 [0; 0] степени).

Ассоциацию КМСО в данной группе с интракоронарным тромбозом подтверждают наибольшая доля пациентов с ИмпСТ – 95%,  $p = 0,02$  (развитие ИмпСТ, как правило, обусловлено тромботической окклюзией ИОА) [7, 11], наиболее частое применение баллонной ангиопластики – 93%,  $p < 0,001$  и вакуумной аспирационной тромбэктомии – 28%,  $p = 0,04$  (также объясняется исходно выраженным тром-

бозом ИОА) [7, 11]. Таким образом, разумным будет определить кластер номер один как «микротромбоэмболический» фенотип, подчеркнув тем самым наиболее вероятный элемент патогенеза – дистальную микроэмболию элементами тромба, фрагментированного в ходе ЧКВ [2, 5, 11].

Второй кластер (27% включенных пациентов) характеризовался преобладанием женщин (75%) старческого возраста (73 [67; 79] лет), имевших высокую гипергликемию (глюкоза 11,1 [8,8; 15,2] ммоль/л, сахарный диабет у 60%), выраженное атеросклеротическое поражение КА (SS 20 [14; 26] баллов), наименьший диаметр ИОА (3,0 [2,8; 3,5] мм), сниженную функцию почек (СКФ 58 [46; 74] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и поступавших с тяжелой ОШН (2 [1; 4] класс). Отметим, что пациенты данной группы также имели значительный тромбоз ИОА (TTG 5 [3; 5] степени) и сниженный коронарный кровоток (TFG 0 [0; 1] степени).

С одной стороны, очевидно, что триггером развития КМСО в данной группе также была дистальная микроэмболия элементами интракоронарного тромба в ходе выполнения ЧКВ. С другой стороны, известно, что для пациентов описанного выше профиля (особенно с сахарным диабетом) характерно наличие тяжелой персистирующей эндотелиальной дисфункции, являющейся в свою очередь предиктором развития КМСО [1, 5, 11]. По всей видимости, алгоритм кластеризации безошибочно вычленил наиболее уязвимую и тяжелую группу пациентов старческого возраста. Именно возраст являлся фактором, который во многом определял профиль данной группы: тяжелое течение ишемической болезни сердца, выраженный атеросклероз КА и коморбидность (сахарный диабет, почечная недостаточность) [1, 5, 11]. В связи с этим данный кластер следует обозначить как «возраст-ассоциированный» фенотип. Отметим, что редкое применение тромболитической терапии среди пациентов данного кластера (12%,  $p < 0,001$ ), по всей видимости, также было обусловлено старческим возрастом и связанным с ним геморрагическим риском.

Третий кластер (17% исследуемых больных) был в основном представлен относительно молодыми (59 [50; 65] лет) мужчинами (81%) с незначительным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (SS 8 [5; 10] баллов), практически без интракоронарного тромбоза (TTG 1 [0; 2] степени), сохраненным кровотоком (TFG 2 [2; 3] степени) по ИОА и неразвитыми коронарными коллатеральными (0 [0; 0] степень). При этом в данной группе было достаточно высокое значение общего ХС (5,1 [4,5; 6,2] ммоль/л) и наибольшее значение PLR (132 [100; 182]) – показателя, отражающего выраженность воспаления и

являющегося чувствительным предиктором развития КМСО [12].

Отсутствие значительного тромбоза ИОА в сочетании с наличием дислипидемии и выраженного воспалительного фона позволяет предположить, что развитие КМСО у пациентов данной группы было вызвано деструкцией крупной, богатой липидами атеросклеротической бляшки с последующей микроэмболией дистального русла ее элементами [1, 5, 11]. Связь между риском развития КМСО и липидной структурой бляшки, оцененной с помощью современных методов внутрисосудистой визуализации, продемонстрирована во многих работах последних лет [14, 15]. Причиной разрушения и фрагментации бляшки служило интенсивное механическое воздействие на нее в ходе ЧКВ [11], о чем свидетельствует наиболее частое применение многососудистого стентирования (9%,  $p = 0,009$ ) в обсуждаемой группе.

Воспаление же, по всей видимости, вносило вклад в развитие и дестабилизацию атеромы [13, 16], а также являлось компонентом патогенетического каскада, усугублявшего обструкцию микрососудистого русла и потенцировавшего развитие КМСО [17]. Учитывая вышесказанное, справедливо охарактеризовать данный кластер как «атероэмболический» фенотип.

Проведенный выше анализ данных и актуальной литературы позволяет утверждать, что описанные кластеры можно рассматривать как клинико-патогенетические фенотипы КМСО при ИМ. Подчеркнем, что озвученные названия фенотипов предложены нами для упрощения восприятия. Данные названия носят описательный характер и отражают ведущий, но не во всех случаях единственный фактор развития КМСО в фенотипе. С целью упрощения отнесения пациента с КМСО к конкретному фенотипу мы предлагаем использовать алгоритм, представленный на рис. 4.

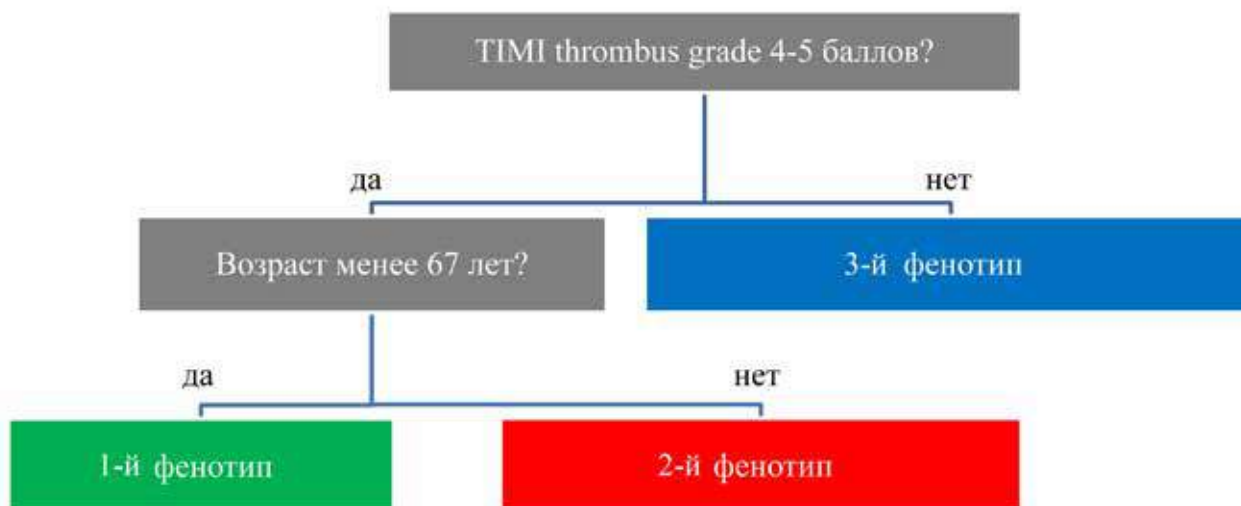


Рис. 4. Алгоритм отнесения пациента с коронарной микрососудистой обструкцией к конкретному фенотипу

Обращает на себя внимание тот факт, что все найденные фенотипы в основном были связаны с различными вариантами дистальной микроэмболии, произошедшей после выполнения ЧКВ. При этом в кластерную модель не был включен такой важный предиктор КМСО, как время «симптом – баллон», хотя известно, что задержка реперфузии ассоциирована с тяжелым ишемическим повреждением [5, 11]. Это можно объяснить тем, что показатель времени больше ассоциирован с транспортировкой и логистикой. Задержка реперфузии однозначно усугубляет ишемическое повреждение и вносит вклад в формирование КМСО, но при этом не связана с клиническим профилем пациента [1, 4].

Найденные фенотипы различались между собой по тяжести госпитальных исходов. Наихудший про-

гноз среди пациентов второго фенотипа (госпитальная летальность 13,5%,  $p = 0,002$ ; ФВ при выписке 42 [38; 48] %,  $p = 0,01$ ; порог поправки Бонферрони – 0,018) был обусловлен тяжелым течением ИМ, старческим возрастом, выраженным атеросклеротическим поражением КА, частым наличием ОШН и коморбидностью.

Полученные данные позволяют наметить потенциальные цели для таргетированной профилактики и лечения КМСО. В случае «микротромбоэмболического» фенотипа наиболее эффективными могут быть методики, направленные на элиминацию интракоронарного тромба: вакуумная аспирационная тромбэктомия и применение блокаторов П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>а гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов [1, 3]. При развитии КМСО по «возраст-ассоциированному»



типу, кроме борьбы с интракоронарным тромбозом, эффективными могут быть периперационная коррекция гипергликемии, своевременное распознавание начинающегося кардиогенного шока и применение методов механической поддержки кровообращения [4, 18]. У пациентов, соответствующих «атероземболическому» фенотипу, целесообразно применять концепцию «минимально инвазивного вмешательства»: выполнение ЧКВ только на ИОА, проведение постдилатации стента только в случае необходимости, имплантация стента на умеренном давлении, применение тактики отсроченного стентирования у избранных пациентов [4, 19]. Также у больных данной группы могут быть эффективными раннее применение высоких доз статинов и противовоспалительных препаратов [1, 20]. Алгоритм подобного селективного подхода еще предстоит разработать и проверить в проспективном исследовании.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленное исследование имеет ряд ограничений, которые в основном связаны с ретроспективным характером проведенной работы. Вероятно, вследствие ретроспективного включения больных по данным внутрибольничной базы данных с последующей верификацией КМСО посредством ангиографии и анализа ЭКГ некоторые пациенты с умеренно выраженной КМСО не были включены (так как факт КМСО не фиксировался в первичной документации). Второе ограничение заключалось в том, что некоторые лабораторные тесты, ассоциированные с КМСО, не забирались в 1-е сут госпитализации. Поскольку методика кластеризации требует отсутствия пропусков данных, из работы пришлось исключить ряд пациентов с КМСО, не имевших необходимых тестов. Еще одним фактором, который мог повлиять на госпитальные исходы в исследуемой группе больных, было редкое применение блокаторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.

## ВЫВОДЫ

В результате кластеризации определены три фенотипа КМСО. Первый фенотип ассоциирован с выраженным тромбозом ИОА и включает преимущественно мужчин с умеренным атеросклеротическим поражением. Второй характеризуется преобладанием женщин старческого возраста с высокой гипергликемией, выраженным атеросклеротическим поражением, тяжелой ОН, нарушенной функцией почек, также имеющих тромбоз ИОА. Третий представлен в основном мужчинами с незначительными изменениями коронарных артерий, отсутствием значимого тромбоза и сохраненным кровотоком в ИОА

до ЧКВ, но имеющих повышенный уровень маркеров воспаления и общего холестерина. Наибольшая летальность и снижение ФВ были отмечены среди пациентов, отнесенных ко второму фенотипу.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ciofani J.L., Allahwala U.K., Scarsini R., Ekmejian A., Banning A.P., Bhindi R. et al. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. *Fut. Cardiol.* 2021;17(2):383–397. DOI: 10.2217/fca-2020-0077.
2. Konijnenberg L.S.F., Damman P., Duncker D.J., Kloner R.A., Nijveldt R., van Geuns R.M. et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):787–805. DOI: 10.1093/cvr/cvz301.
3. Kaur G., Baghdasaryan P., Natarajan B., Sethi P., Mukherjee A., Varadarajan P. et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of coronary no-reflow phenomenon. *Int. J. Angiol.* 2021;30(1):15–21. DOI: 10.1055/s-0041-1725979.
4. Niccoli G., Montone R.A., Ibanez B., Thiele H., Crea F., Heusch G. et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Circ. Res.* 2019;125(2):245–258. DOI: 10.1161/circresaha.119.315344.
5. Fajar J.K., Heriansyah T., Rohman M.S. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J.* 2018;70(3):S406–S418. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.01.032.
6. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob. Heart.* 2018;13(4):305–338. DOI: 10.1016/j.ghheart.2018.08.004.
7. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Almegbel M.M., Almutairi F.Q. Coronary Artery Ectasia with Acute Myocardial Infarction, A Case Report. *J. Saudi Heart Assoc.* 2020;32(2):336–339. DOI: 10.37616/2212-5043.1114.
9. Alasadi S.A., Bhaya W.S. Review of data preprocessing techniques in data mining. *J. Eng. Appl. Sci.* 2017;12(16):4102–4107. DOI: 10.36478/jeasci.2017.4102.4107.
10. Esteva A., Robicquet A., Ramsundar B., Kuleshov V., DePristo M., Chou K. et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat. Med.* 2019;25(1):24–29. DOI: 10.1038/s41591-018-0316-z.
11. Sabin P., Koshy A.G., Gupta P.N., Sanjai P.V., Sivaprasad K., Velappan P. et al. Predictors of no-reflow during primary angioplasty for acute myocardial infarction, from Medical College Hospital, Trivandrum. *Indian Heart J.* 2017;69(1):S34–S45. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.12.012.
12. Kurtul A., Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology.* 2019;70(9):802–818. DOI: 10.1177/0003319719845186.

13. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(13):2525–2536. DOI: 10.1093/cvr/cvab303.
14. Lim S., Cha J.J., Hong S.J., Kim J.H., Joo H.J., Park J.H. et al. Association between high lipid burden of target lesion and slow TIMI flow in coronary interventions. *J. Clin. Med.* 2022;11(18):5401. DOI: 10.3390/jcm11185401.
15. Soeda T., Higuma T., Abe N., Yamada M., Yokoyama H., Shibutani S. et al. Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;18(1):103–110. DOI: 10.1093/ehjci/jev341.
16. Back M., Yurdagul A.J., Tabas I., Oorni K., Kovanen P.T. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(7):389–406. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
17. Katayama Y., Taruya A., Kashiwagi M., Ozaki Y., Shiono Y., Tanimoto T. et al. No-reflow phenomenon and in vivo cholesterol crystals combined with lipid core in acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2022;38:100953. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.100953.
18. Karathanos A., Lin Y., Dannenberg L., Parco C., Schulze V., Brockmeyer M. et al. Routine Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(11):1576–1588. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.003.1
19. Karamasis G.V., Kalogeropoulos A.S., Gamma R.A., Clesham G.J., Marco V., Tang K.H. et al. Effects of stent postdilatation during primary PCI for STEMI: Insights from coronary physiology and optical coherence tomography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2021;97(7):1309–1317. DOI: 10.1002/ccd.28932.
20. Kumar J., O'Connor C.T., Kumar R., Arnous S.K., Kiernan T.J. Coronary no-reflow in the modern era: a review of advances in diagnostic techniques and contemporary management. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2019;17(8):605–623. DOI: 10.1080/14779072.2019.1653187.

## Вклад авторов

Фролов А.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Фролов И.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Уланова Н.Д., Кузьмичев К.В. – анализ и интерпретация данных. Починка И.Г. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи. Мухин А.С., Шарабрин Е.Г. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

**Фролов Алексей Александрович** – канд. мед наук, ассистент, кафедра госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, ПИМУ; врач, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, г. Нижний Новгород, frolov-al-al@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7228-7563>

**Фролов Игорь Александрович** – врач, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, г. Нижний Новгород, dr.iafrolov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2955-304X>

**Уланова Нина Дмитриевна** – врач, приемное отделение, ГКБ № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, г. Нижний Новгород, ulanova.nina.1996@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5107-6051>

**Починка Илья Григорьевич** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, ПИМУ; зав. кардиологическим отделением, ГКБ № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, г. Нижний Новгород, pochinka4@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5709-0703>

**Кузьмичев Кирилл Владимирович** – ассистент, кафедра эндокринологии и внутренних болезней, ПИМУ; врач, приемное отделение, ГКБ № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, г. Нижний Новгород, kir2010k@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1513-0313>

**Мухин Алексей Станиславович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, ПИМУ, г. Нижний Новгород, prof.mukhin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2336-8900>

**Шарабрин Евгений Георгиевич** – д-р мед. наук, профессор, кафедра рентгеноэндovasкулярной диагностики и лечения ФДПО, ПИМУ, г. Нижний Новгород, sharabrin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5326-7233>

✉ **Фролов Алексей Александрович**, frolov-al-al@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.11.2022;  
одобрена после рецензирования 03.03.2023;  
принята к публикации 16.03.2023