

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ

«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

Алексеева Яна Валерьевна

**МИКРОСОСУДИСТОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРВИЧНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
Вышков Евгений Викторович

Томск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Эпидемиология инфаркта миокарда.....	15
1.2. Возможности МРТ сердца при обследовании пациентов с острым инфарктом миокарда.....	17
1.3. Феномены микрососудистого повреждения.....	26
1.3.1. Патогенез развития феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с инфарктом миокарда.....	26
1.3.2. Способы диагностики феноменов микрососудистого повреждения.....	30
1.3.3. Влияние на прогноз феноменов микрососудистого повреждения у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда.....	34
1.4. Стратегии реперфузии у пациентов с ИМпST.....	37
1.4.1. Первичное чрескожное коронарное вмешательство.....	37
1.4.2. Фармако-инвазивная стратегия.....	40
1.4.3. Феномены микрососудистого повреждения при разных стратегиях реперфузии.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1. Протокол исследования.....	48
2.2. Клиническая характеристика исследуемых больных.....	53
2.2.1 Клиническая характеристика всех исследуемых больных.....	53
2.2.2 Клиническая характеристика больных в зависимости от стратегии реперфузии.....	55
2.3. Методы клинических исследований.....	58
2.4. Методы оценки размера инфаркта миокарда.....	60
2.4.1. Электрокардиография.....	60
2.4.2. Коронароангиография.....	61
2.4.3. Лабораторные методы исследования.....	63
2.4.4. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением.....	64
2.4.5. Эхокардиография.....	68
2.5. Статистическая обработка данных.....	70
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	72
3.1. Распространенность феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	72
3.2. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда и феноменом микроваскулярной обструкции.....	74

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпST и феноменом микроваскулярной обструкции.....	74
3.2.1.1 Клинико-лабораторные ассоциации с размером микроваскулярной обструкции у пациентов с первичным ИМпST.....	79
3.2.1.2 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпST и изолированным феноменом микроваскулярной обструкции.....	80
3.2.2 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпST и феноменом геморрагического пропитывания миокарда.....	84
3.2.2.1 Клинико-лабораторные ассоциации с размером геморрагического пропитывания у пациентов с первичным ИМпST.....	87
3.2.2.2 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпST и изолированным феноменом геморрагического пропитывания миокарда.....	89
3.2.3 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпST и сочетанием феноменов геморрагического пропитывания миокарда с микроваскулярной обструкцией.....	92
3.3. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда и феноменом геморрагического пропитывания миокарда.....	96
3.3.1 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и разными реперфузионными стратегиями.....	96
3.3.2 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и длительностью ишемии миокарда.....	99
3.3.3 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и кровотоком по шкале TIMI.....	103
3.3.4 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и феноменом по-reflow по данным КАГ.....	105
3.3.5 Оценка состояния коронарного русла у пациентов с первичным ИМпST в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.....	106
3.4. Характеристика осложнений в отдаленные сроки после первичного ИМпST в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения миокарда.....	108
3.5. Оценка показателей MPT сердца в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМпST...	112
3.5.1. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на «зону риска» миокарда по результатам MPT сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпST.....	112
3.5.2 Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на размер некроза миокарда по результатам MPT сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпST.....	113

3.5.3	Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на трансмуральность поражения миокарда по результатам МРТ сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпСТ.....	114
3.5.4	Взаимосвязь между размерами МВО и ГПМ по результатам МРТ сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпСТ.....	115
3.6	Анализ влияния феноменов микрососудистого повреждения на постинфарктное ремоделирование.....	116
3.6.1	Динамика линейных размеров и объемных показателей сердца после острого инфаркта миокарда по данным Эхо-КГ в зависимости от микрососудистого повреждения.....	117
3.6.2	Динамика показателей сократительной функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения после острого инфаркта миокарда.....	122
3.6.3	Показатели массы миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда по данным Эхо-КГ в зависимости от микрососудистого повреждения.....	125
3.6.4	Динамика показателей насосной функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения после острого инфаркта миокарда.....	128
3.6.5	Оценка диастолической функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения после острого инфаркта миокарда.....	130
3.7.	Определение ведущих факторов развития феноменов микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ.....	135
3.8.	Прогнозирование развития феноменов микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ.....	138
3.9.	Анализ почечного повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после выполнения КАГ и МРТ с контрастным усилением.....	147
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		150
ВЫВОДЫ.....		170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		172
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		173
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		175
ПРИЛОЖЕНИЯ.....		203

ВВЕДЕНИЕ

Достигнутый прогресс в лечении инфаркта миокарда (ИМ) привел к значимому снижению показателей смертности, улучшению качества и прогноза жизни больных [98]. Вместе с тем отмечается рост пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН). Так, по данным эпидемиологических исследований показано, что после перенесенного ИМ у 25% больных развиваются симптомы СН. Кроме того, более чем у 40% пациентов выявляют бессимптомную систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [5, 29, 30]. Учитывая это, сохраняет актуальность вопрос: почему прогрессирование ремоделирования миокарда протекает с неодинаковой скоростью и выраженностью у пациентов с сопоставимыми данными при поступлении и применении реперфузионных мероприятий в рекомендованные сроки с назначением оптимальной медикаментозной терапии.

Приоритетной задачей в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является устранение окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). Современные технологии коронарной реперфузии способны эффективно восстановить кровоток в эпикардимальной артерии, однако главным лимитирующим фактором является отсутствие перфузии на микрососудистом уровне [56, 140]. Микрососудистое повреждение включает в себя микроваскулярную обструкцию (МВО), также известную как феномен no-reflow, и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ). В основе развития МВО лежат следующие процессы: отек кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, развитие воспаления, сдавление капилляров, образование фибриновых и тромбоцитарных микротромбов в просвете микроциркуляторного русла, эмболизация атероматозными и тромботическими массами [159, 160]. ГПМ характеризуется экстравазацией эритроцитов в межклеточное пространство миокарда при восстановлении кровотока в ИСКА [62].

Другими немаловажными проблемами являются: прицельная оценка влияния разных реперфузионных стратегий на развитие микрососудистого

повреждения и определение его фенотипов у пациентов с ИМпСТ. Необходимо отметить, что изучение фармако-инвазивной стратегии (ФИС) сохраняет актуальность для России, учитывая следующие особенности: огромная площадь территории, низкая плотность населения на 1 км^2 , отсутствие транспортной логистики [10]. Феномены микрососудистого повреждения наиболее исследованы у пациентов с первичной ангиопластикой. Упоминания о тромболитической терапии (ТЛТ) в рамках новой концепции диагностики МВО и ГПМ встречается в нескольких исследованиях и на крайне малых выборках [62]. Не проводилось изучения распространенности феноменов микрососудистого повреждения с использованием МРТ в группе ФИС, а также отсутствуют данные о сравнении частоты встречаемости МВО и ГПМ при разных стратегиях реперфузии.

Степень разработанности темы исследования

В течение последних лет при оказании помощи пациентам с ИМпСТ, наряду с рекомендациями о максимально быстром восстановлении эпикардального кровотока, все большее внимание уделяется микрососудистому повреждению миокарда. Длительное время изучение феноменов повреждения микроциркуляции было сопряжено с трудностями диагностики. Если наличие феномена МВО оценивали, используя инвазивную коронарную ангиографию (КАГ), а также эхокардиографию (ЭХО-КГ) с контрастированием, то феномен ГПМ определяли только по результатам аутопсии или в эксперименте. В связи с чем, было выполнено достаточно работ по изучению МВО, в то время как распространенность ГПМ и его роль в процессах постинфарктного ремоделирования до последнего времени оставались неизученными.

Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением у пациентов с ИМ привело к появлению нового инструмента диагностики феноменов микрососудистого повреждения, позволяющего неинвазивно, прижизненно, с высокой чувствительностью и специфичностью визуализировать как МВО, так и ГПМ [98, 166]. Согласно результатам исследований, использование МРТ сердца показало их широкую распространенность при ИМпСТ, однако дискуссионными продолжают быть

вопросы относительно сроков проведения и режимов МРТ сердца. Так, по данным Reinstadler S. J. et al ГПМ визуализировалось в 24,7% у пациентов с ИМ и МВО у 36% при проведении МРТ на 7-е сутки после острого коронарного события [151]. В исследованиях Carrick D. и Ma M. МВО встречалась в 51%-63,5%, а ГПМ в 41%-44,4% случаях, при этом МРТ сердца выполнялось на 2-е - 3-е сутки от ИМ [62, 123]. Помимо этого, научные исследования показывают выраженную вариабельность значений распространенности микрососудистого повреждения при применении различных методов визуализации – разброс представлен от 5% до 80% пациентов с ИМ [69, 104]. Таким образом, сохраняет актуальность вопрос изучения распространенности микрососудистого повреждения при ИМпСТ.

Предметом научного интереса также является гетерогенность микрососудистого повреждения при ИМпСТ и определение фенотипа, наиболее ассоциированного с неблагоприятным прогнозом. Установлено, что наличие МВО связано с дезадаптивным постинфарктным ремоделированием и, независимо от снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [91]. Прогностическая роль ГПМ активно изучается. ГПМ ассоциируется с более выраженной микрососудистой дисфункцией, связанной с большим объемом повреждения миокарда и более неблагоприятным прогнозом, чем при МВО [62]. При этом большинство исследований указывают на то, что ГПМ встречается только у пациентов с МВО, однако в ряде работ описано небольшое число больных, у которых развивается изолированный феномен ГПМ [151]. В настоящее время крайне мало исследований, описывающих клинические портреты пациентов с разными фенотипами микрососудистого повреждения при ИМпСТ, а также до сих пор не существует единого понимания влияния каждого из них на прогноз.

Не изученным остается вопрос развития микрососудистого повреждения миокарда при применении ФИС. Оценка данного способа реперфузии является актуальной, так как тромболитическая терапия (ТЛТ) рассматривается как возможный способ профилактики микрососудистого повреждения миокарда. На сегодняшний день сохраняются разночтение мнений по эффективности и

безопасности ФИС по отношению к микрососудистому повреждению при ИМпST [6, 7, 114].

Таким образом, анализ научной литературы продемонстрировал, что накоплено большое количество знаний о роли микрососудистого повреждения при ИМпST. Тем не менее, совершенствование диагностических методик, создание комплексных визуализирующих технологий и появление новых терапевтических и интервенционных методов лечения открывают возможности в изучении различных аспектов микрососудистого повреждения миокарда. На сегодняшний день практически отсутствуют сведения об особенностях клинического течения при различных фенотипах микрососудистого повреждения и разных реперфузионных стратегиях. Вместе с тем изучение влияния каждого из фенотипов микрососудистого повреждения на прогноз пациентов способно привести к созданию точного способа прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий, а также персонифицированным подходам лечения.

Гипотеза исследования

Феномены микрососудистого повреждения – геморрагическое пропитывание миокарда и микроваскулярная обструкция – играют важную роль в клиническом течении острого инфаркта миокарда и постинфарктном ремоделировании сердца и, соответственно, могут быть использованы в качестве прогностических критериев неблагоприятного течения.

Цель исследования - изучить характеристики и клиническое значение микрососудистого повреждения у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда с подъемом ST после коронарной реперфузии.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность феноменов микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда у больных первичным ИМпST по данным МРТ сердца с контрастированием.
2. Оценить влияние феноменов микрососудистого повреждения миокарда на клинико-лабораторные показатели при коронарной реперфузии.

3. Сравнить частоту развития феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМпСТ при первичном ЧКВ и фармако-инвазивной стратегии реперфузии.

4. Оценить динамику структурно-функциональных показателей сердца в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМпСТ в ранний и поздний постинфарктный периоды.

5. Создать способ прогнозирования микрососудистого повреждения у больных первичным ИМпСТ.

6. Оценить безопасность рутинного выполнения МРТ сердца с контрастированием в ранний период после проведения ЧКВ у больных первичным ИМпСТ.

Научная новизна

Впервые показано, что при фармако-инвазивной стратегии реперфузии и первичном ЧКВ частота развития изолированных феноменов микрососудистого повреждения не различается, но в группе первичного ЧКВ отмечена тенденция к более частому развитию сочетания микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда.

Впервые обнаружено, что сочетание микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда у пациентов с первичным ИМпСТ ассоциировано с увеличением числа ранних постинфарктных осложнений, в особенности с частотой острой аневризмы левого желудочка.

Впервые обнаружено, что изолированное геморрагическое пропитывание миокарда не влияет на структурно-функциональные показатели сердца, а изолированная микроваскулярная обструкция и сочетание микроваскулярной обструкции с геморрагическим пропитыванием миокарда у пациентов с первичным ИМпСТ ассоциированы с более низкими показателями сократительной функции ЛЖ и дилатацией его полости по данным Эхо-КГ в ранний и поздний постинфарктный периоды.

Впервые показано, что после выполнения двух исследований с ведением контрастных препаратов – ЧКВ и МРТ – в течение двух дней от острого инфаркта

миокарда частота развития контраст-индуцированной нефропатии составила 8,4% без потребности в заместительной почечной терапии.

Научно-практическая значимость

1. На основании проведенного исследования, с учетом данных МРТ сердца с контрастированием, установлена гетерогенность микрососудистого повреждения у пациентов с ИМпСТ при выполненной реперфузии и описаны клинические портреты при разных фенотипах микрососудистого повреждения.

2. Обнаруженные ассоциации между феноменами микрососудистого повреждения миокарда и структурно-функциональными характеристиками левого желудочка могут стать основанием для изучения этих феноменов как новых критериев для шкал сердечно-сосудистого риска у пациентов ИМпСТ после коронарной реперфузии.

3. Разработан способ прогнозирования развития изолированных или сочетанного фенотипов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМпСТ.

4. Предложены практические рекомендации для улучшения ранней стратификации риска и персонализации медицинской помощи пациентам, перенесшим ИМ.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы стали зарубежные и отечественные исследования в области изучения патофизиологических основ развития и диагностических возможностей МРТ сердца в визуализации микрососудистого повреждения миокарда, предикторов развития феноменов микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда и их влияния на прогноз пациентов с ИМпСТ. В соответствии с целью и задачами, поставленными в данной работе, был разработан дизайн исследования, включающий госпитальный и амбулаторный этапы наблюдений.

За период с 03.2018г. по 02.2019г. в исследование последовательно были включены 60 пациентов с острым первичным ИМпСТ, поступивших в первые 12 ч от начала заболевания. Всем больным выполняли экстренную реперфузию ИСКА

с применением двух методов: первичного ЧКВ (n=21) и фармакоинвазивной стратегии (n=39). Всем пациентам проводился стандартный объем клинικο-лабораторных, инструментальных исследований и лечебных мероприятий. Для изучения микрососудистого повреждения миокарда использовали МРТ сердца с контрастным усилением на вторые сутки после индексного коронарного события. Биомеханика сердца оценивалась с помощью стандартного протокола трансторакальной эхокардиографии на 7-е сутки и через 3 месяца после ИМ. Полученные данные обработаны современными методами статистического анализа, позволяющими получать достоверные результаты.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с первичным ИМпST по данным МРТ сердца с контрастированием продемонстрирована широкая распространенность микрососудистого повреждения миокарда – 68,3%, которая представлена изолированной МВО, изолированным ГПМ и комбинацией МВО с ГПМ. Комбинация МВО и ГПМ ассоциирована с большим объемом повреждения миокарда, более высокой частотой развития аневризмы ЛЖ и более выраженной резорбционно-воспалительной реакцией.

2. У пациентов с первичным ИМпST феномены микрососудистого повреждения встречаются одинаково часто при выполнении, как первичного ЧКВ, так и ФИС.

3. Комбинация МВО с ГПМ у пациентов с первичным ИМпST ассоциируется с увеличением объемных показателей ЛЖ (преимущественно за счет конечного систолического объема) и снижением сократительной функции ЛЖ в ранний и поздний постинфарктный периоды. Изолированная МВО приводит к аналогичным изменениям ЛЖ в поздний постинфарктный период, тогда как структурно-функциональные показатели ЛЖ при изолированном ГПМ не отличаются от таковых в группе без микрососудистого повреждения миокарда.

4. Продemonстрирована безопасность проведения ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием в течение двух дней у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре кардиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются при обучении ординаторов НИИ кардиологии, Томского НИМЦ (г. Томск), а также применяются в новых научно-исследовательских протоколах по изучению возможностей влияния медикаментозной терапии на микрососудистое повреждение при инфаркте миокарда.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена периодом наблюдения пациентов, широким спектром выполненных современных клиническо-инструментальных и лабораторных исследований, соответствием дизайна исследования, поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России (из них 2 - Scopus), 6 тезисов в сборниках тезисов Всероссийских конференций, 5 тезисов в сборниках Зарубежных конференций, 1 глава в коллективной монографии. Протокол исследования NCT03677466 и его результаты опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 13 всероссийских и международных конференциях: Acute Cardiovascular Care 2019 (Malaga, 03.2019), Heart Failure (Athens, 05.2019), ESC Congress 2019 (Paris, 08.2019), Acute Cardiovascular Care 2020 (он-лайн, 03.2020), Российский национальный конгресс

кардиологов (Москва, 09.2019), Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От противоречий к инновациям в современной кардиологии» (он-лайн, 05.2020), Российский национальный конгресс кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (он-лайн, 09.2020), Acute Cardiovascular Care 2021 (он-лайн, 03.2021), Второй Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (он-лайн, 04.2021), Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От противоречий к инновациям в современной кардиологии» (он-лайн, 06.2021), Heart Failure (он-лайн, 07.2021). Научные доклады по диссертационной тематике дважды удостоены диплома 1 степени: в конкурсе молодых ученых XIX Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» г.Томск, 2019г и симпозиуме молодых ученых «Перспективы физиологии сердца и сосудов» под эгидой I Всероссийского конгресса с международным участием «Физиология и тканевая инженерия сердца и сосудов: от клеточной биологии до протезирования» г.Кемерово, 2019г. Работа поддержана стипендией Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики №563 (2019г).

Личный вклад

Личное участие автора заключалось в анализе литературы по исследуемой теме, разработке дизайна исследования и его регистрация в международной базе Clinicaltrials.gov. Автором проводился отбор пациентов с первичным ИМпST, их курация с последующим амбулаторным наблюдением, формирование базы данных, обработка и анализ всех клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных данных, проведение статистической обработки и анализ полученных данных.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 222 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 41 рисунком, содержит 41 таблиц. Список литературы включает 187 источников (30 отечественных и 157 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология инфаркта миокарда

Начиная с XX века, заболевания сердечнососудистой системы (ССС) стали основной причиной смертности населения и одной из приоритетных проблем медицины, решение которой привело к значительному прогрессу в кардиологии. Появление и активное внедрение в рутинную практику алгоритмов ведения пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, системы неотложной помощи, эхокардиографии, чрескожного коронарного вмешательства, реперфузионных стратегий, коронарного шунтирования, девайсной терапии, а также новых фармакологических средств позволило существенно изменить прогноз пациентов и снизить смертность от ССЗ. Ярким примером эффективности предложенных подходов к лечению и профилактики стала Финляндия, где удалось повысить продолжительность жизни больных, снизив на 75% сердечнососудистую смертность [20, 67, 133, 176].

Однако, несмотря на достигнутый прогресс, ИБС и ее наиболее опасный вариант – инфаркт миокарда, продолжают оставаться ведущей причиной смерти во всем мире. Данные европейских регистров показывают, что 20% сердечнососудистых смертей приходится на ИБС, из них 13% случаев составляет ИМ. Согласно результатам других регистров заболеваемость ИМпST в Европе варьирует от 58 до 144 случаев на 100 тысяч населения в год [11, 96]. В Америке ИМпST регистрируется у 50 больных на 100 тысяч человек ежегодно. При этом, учитывая увеличение доли лиц пожилого возраста и тенденцию к развитию все большего количества пациентов с ожирением и СД 2 типа, к 2030 году в Америке исследователи прогнозируют значимое повышение распространённости ИБС – на 16,6%, а также ХСН и ИМ – на 25% [20, 67]. Помимо демографического старения наблюдается увеличение молодых пациентов с ИМпST, при этом преобладают лица мужского пола (61% vs 39%) [11, 30, 96]. Принимая во внимание, что основная когорта пациентов с ИМ – это трудоспособное население, проблема ССЗ

приобретает государственные масштабы, так как затрагивает многие социально-экономические аспекты.

Для России проблема ССЗ, несмотря на все достижения, сохраняет свою актуальность. К сожалению, показатели СС смертности в нашей стране занимают одно из первых мест среди развитых стран мира. По данным Росстата за 2018 год смертность от ССЗ составила 587,6 человек на 100 тысяч населения [28]. Анализ результатов российского регистра острого коронарного синдрома Рекорд-3 за 2015 год показал, что 36% пациентов поступают с ИМпСТ, а внутригоспитальная летальность от данной патологии составляет 10% [30]. В связи, с чем одной из основных целей, поставленных перед отечественным здравоохранением в рамках национального проекта 2019 года, стало снижение смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тысяч человек в год [19].

Неблагоприятные исходы ИМ связаны с развитием сердечной недостаточности и разрыва миокарда левого желудочка (ЛЖ). Распространенность и глубина ишемического повреждения сердечной мышцы лежат в основе их формирования [22]. Несмотря на то, что благодаря современным подходам к ведению пациентов с ИМ смертность значительно снизилась, количество пациентов с синдромом СН увеличилось. Эпидемиологические исследования показали, что после перенесенного ИМ у 25% пациентов развиваются симптомы СН. Кроме того, более чем у 40% больных развивается бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ. Согласно данным российского исследования ЭПОХА-ХСН, ИБС и острое коронарное событие в 59% случаев является причиной развития ХСН [29].

Установлено, что после ИМ развитие систолической дисфункции повышает риск смерти в 3-4 раза, что связано с увеличением частоты неблагоприятных исходов, таких как: повторные ИМ, нарушения сердечного ритма, внезапная сердечная смерть и прогрессирование СН [168]. Актуализирует проблему ХСН наличие неуклонного роста количества больных с данным синдромом. На сегодняшний день распространенность СН среди лиц 20–29 лет составляет 0,3%, в то время как в группе пациентов старше 90 лет этот показатель достигает 70% [5].

Частое развитие декомпенсации СН обуславливает повторные госпитализации пациентов: в течение 30 дней после выписки из стационара повторно поступает 31% больных, а в течение года этот показатель достигает 60% [134, 148]. В связи с этим развитие СН ассоциировано с высоким уровнем смертности - 6%, которая выше популяционной в 10 раз ($ОШ=10,1$, $p<0,0001$). Так, средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I-II ФК по NYHA составляет 7,8 лет, тогда как при III-IV ФК – 4,8 года [12].

Таким образом, несмотря на очевидные успехи последних десятилетий в области изучения патогенеза ИМ и эффективных путей его лечения, сохраняются нерешенные вопросы, связанные с развитием типа постинфарктного ремоделирования миокарда и, как следствие, прогрессированием ХСН. В связи с чем, проблема изучения ИМ не теряет своей актуальности и в настоящее время.

1.2. Возможности МРТ сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда

Эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование является стандартной методикой визуализации сердца у пациентов с ИМ. Однако у Эхо-КГ есть ограничения, обусловленные тем, что в ряде случаев результаты исследования зависят от качества серошкального изображения, которое не всегда оптимально [13, 26, 127, 136]. Помимо этого, метод не дает специфическую характеристику структурных изменений в миокарде, позволяющих дифференцировать остроту и характер повреждения, а также является операторзависимым. Принимая во внимание существующие ограничения Эхо-КГ, поиск лучшего визуализирующего метода у пациентов с ИМ продолжается [118].

Так, за последние два десятилетия, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца превратилась в уникальный инструмент для неинвазивной оценки миокарда после индексных коронарных событий. Применение МРТ сердца при ИМ стало перспективным направлением и показало существующие барьеры в понимании процессов заживления миокарда и постинфарктного ремоделирования [13, 14, 24, 27, 54]. Благодаря многочисленным исследованиям продемонстрированы широкие возможности данного метода, которые позволили

активно использовать его в диагностике ИМ, стратификации риска развития сердечнососудистых событий и прогнозировании развития патологического постинфарктного ремоделирования, а также оценивать эффективность новых методов лечения при ИМ [27, 47, 64, 81, 101, 110, 111, 131].

Изначально к применению МРТ сердца в острой стадии ИМ относились с опасениями, обусловленными возможностью смещения стентов в эпикардиальных артериях. Поэтому МРТ в течение первого месяца после стентирования длительно не изучалось. Однако на сегодняшний день доказано, что выполнение МРТ не вызывает дислокации стентов в ранние сроки после ОИМ, в том числе на томографах с высоким магнитным полем (1,5 и 3 Т) [84, 161, 162, 170].

МРТ сердца позволяет более объективно, независимо от оператора, оценить структуру и функцию миокарда, в связи с чем, сегодня МРТ является золотым стандартом в определении сократительной функции желудочков и размера ИМ. Особенностью МРТ является способность предоставлять информацию о структуре миокарда, что позволяет различать «миокард в зоне риска», некроз и фиброз [24, 54, 127]. Помимо этого, данный метод оценивает локализацию коронарного события, трансмуральность повреждения, показатели внутрисердечной гемодинамики и постинфарктные осложнения (аневризма ЛЖ, тромбоз, синдром Дресслера). К значимым преимуществам МРТ сердца с контрастированием относится способность неинвазивно прижизненно визуализировать разные фенотипы микрососудистого повреждения [24, 127]. Растущий тренд применения МРТ у пациентов с ИМ по данным аналитических баз (Scopus, PubMed) и продемонстрированные возможности метода показывают повышение роли МРТ в клинических и исследовательских условиях, что позволило МРТ сердца стать частью диагностических алгоритмов и войти в рутинную практику при ИМ [97].

Возможности МРТ сердца с контрастным усилением при ИМ перечислены в Таблице 1.

Таблица 1. Описание возможности визуализации миокарда МРТ сердца с контрастным усилением

Показатели МРТ	Описание техники
T1 - взвешенный режим (ВР)	T1-ВР отражает время продольной релаксации тканей. Данный режим используется как нативный T1 при выполнении перед введением гадолиния. Рекомендуется повторное выполнение T1 как минимум через 10 минут после введения контраста. Патологические процессы приводят к снижению интенсивности изображения в данном режиме.
T2 - взвешенный режим	T2-ВР отражает время поперечной релаксации тканей. Патологические процессы приводят к повышению интенсивности изображения.
T2* - взвешенный режим	T2*-ВР позволяет регистрировать и обнаруживать ткани, с эффектом неоднородной магнитной восприимчивости: содержащих кальций или продукты распада гемоглобина (за счет наличия гемосидерина используется в обнаружении небольших кровоизлияний).
Размер инфаркта миокарда	Показывает массу или объем инфарктного миокарда, обычно определяется в отсроченную фазу контрастирования. Через 10 мин после введения контраста происходит более выраженное накопление препарата в областях острого или хронического ИМ (значительно укорочение T1), чем в нормальном миокарде.
Трансмуральность повреждения миокарда	Количественная оценка глубины повреждения миокарда (процент некроза к толщине стенки миокарда). Измеряется в режиме отсроченного контрастирования и позволяет визуализировать субэндокардиальное повреждение миокарда.
Зона ранней микроваскулярной обструкции	Определяется как гипоинтенсивный участок в зоне инфаркта миокарда. Визуализируется при в T1 режиме через 1-4 минуты после введения контрастного вещества (ранняя фаза контрастирования).

Зона поздней микроваскулярной обструкции	Определяется как гипоинтенсивный участок в зоне инфаркта миокарда. Визуализируется при в T1 режиме через 10 минут после введения контраста (отсроченная фаза контрастирования)
Геморрагическое пропитывание	Может быть визуализировано в T2 или T2* взвешенных режимах. Определяется как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала.
Зона риска	Характеризует участок миокарда, кровоснабжаемый инфаркт-связанной артерией, и включает в себя как обратимо поврежденный и некротизированный миокард (зона отека соответствует зоне риска). Область риска может быть оценена, используя следующие параметры МРТ: в фазу позднего контрастирования (для получения площади поверхности эндокарда), T2 ВР, T1-ВР.
Спасенный миокард и индекс спасенного миокарда	Спасенный миокард рассчитывается вычитанием размера ИМ из зоны риска.
Остаточное миокардиальное железо	Остаточное миокардиальное железо визуализируют как гипоинтенсивный участок в режиме T2-ВР и T2*-ВР, который сохраняется при через 6 месяцев после ИМ.

Миокард в зоне риска (area at risk)

Термин «зона риска» характеризует область миокарда, ассоциированную с окклюзированной коронарной артерией. «Зона риска» включает в себя, как обратимо поврежденный или отечный миокард, так и некротизированный [54]. Наиболее часто для ее определения используют T2-ВР, однако он не позволяет провести границу между некрозом и спасенным миокардом. В связи с этим введение контраста обеспечивает разграничение жизнеспособного и нежизнеспособного миокарда. Визуализация границ некроза связана с повреждением клеточных мембран кардиомиоцитов и, как следствие, накоплением контраста в клетках. В неповрежденном миокарде контрастное вещество распространяется только в интерстиции, не проникая внутрь миоцитов [98, 122, 178].

Особенностью «зоны риска» является изменчивость размера в зависимости от сроков ИМ. Учитывая динамичность границ отека и некроза миокарда, зона риска претерпевает существенную трансформацию. Помимо этого, ее размеры сильно варьируются относительно ИСКА и локализации индексного события. Не менее важно понимать, что область «зоны риска» является динамичной и по составу, что влияет на результат изображения по данным МРТ. Временные сроки трансформации размера «зоны риска» играют решающую роль в определении сроков выполнения МРТ сердца и в последующем транслировании результатов исследования [60, 73, 108, 166].

Отек (area at risk)

Отек миокарда визуализируют в T2 взвешенном режиме как гиперинтенсивные участки миокарда. Высокая интенсивность сигнала при отеке обусловлена длительным временем T2-релаксации связанных протонов в свободной воде. Отечная ткань демонстрирует наличие постишемической сократительной дисфункции миокарда, то есть стэннированный миокард [31, 54, 127]. Abdel-Aty et al. в экспериментальной работе на животных показали, что T2 способен визуализировать отек до наступления необратимого повреждения кардиомиоцитов, то есть при острой ишемии миокарда [35, 76]. При ИМ отек изначально развивается в кардиомиоцитах, а после выполнения реперфузии его выраженность увеличивается. Расширение зоны отека обусловлено присоединением интерстициального компонента. Было продемонстрировано, что после реперфузионно-ишемического повреждения отечная реакция в течение недели не стабильна и имеет бимодальный характер. Первая волна отека развивается в течение 24 часов после проведения реперфузионной терапии, а через сутки размер отека уменьшается. Вторая волна отека появляется постепенно на вторые сутки от ИМ и достигает своего пика к седьмым суткам. Возникновение второй волны отека обуславливают развитием асептического воспаления в зоне некротизированного миокарда [128].

Поврежденный (некротизированный) миокард

Зона поврежденного миокарда визуализируется как гиперинтенсивный участок на изображениях в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery». Она отражает объем погибшего миокарда [47, 54, 166]. Как упоминалось ранее, некроз приводит к повреждению клеточных мембран кардиомиоцитов, что обуславливает накопление контрастного вещества во внутриклеточном пространстве. В соответствии с «wavefront phenomenon» распространение повреждения начинается от эндокарда, а затем прогрессирует к эпикарду с увеличением продолжительности ишемии [54, 73, 166]. После реперфузии границы некротизированного миокарда могут увеличиваться в первые 24-48 часов в связи с развитием реперфузионной травмы и апоптоза кардиомиоцитов. В дальнейшем происходит «сжатие» инфарктной зоны за счет удаления клеточного детрита, вследствие миграции клеток воспаления, а также прогрессирующего отложения коллагена [128].

В процессе клинических и экспериментальных работ очень важно оценить влияние лечения на степень спасения ишемизированного миокарда и окончательный размер инфаркта миокарда. Поэтому размер некроза при ИМ является важным прогностическим показателем, который все чаще используется в качестве конечной точки в клинических исследованиях. Доказано, что размер некроза независимо ассоциирован с развитием патологического ремоделирования миокарда и повышением смертности [61, 76, 128]. Так, Larose et al. показали, что количественное определение зоны позднего накопления гадолиния у пациентов с ИМпСТ является ранним предиктором развития поздней сердечной недостаточности и неблагоприятных ССС [119]. Сравнительный анализ различных маркеров прогнозирования патологического постинфарктного ремоделирования выявил, что размер ИМ показал более сильную связь по сравнению с традиционными предикторами, такими как время ишемии, максимальные уровни повышения КФК-МВ, тропонина-I, появление Q-зубцов на ЭКГ и даже ФВ ЛЖ, измеренная в ранние сроки после индексного события. По данным метаанализа, включающему 10 клинических исследований (2632

пациентов), было показано, что увеличение размера ИМ на каждые 5% коррелировало с повышением вероятности госпитализации от ХСН на 20% [51].

Наибольшее количество противоречий вызывают сроки определения поврежденного миокарда, учитывая динамичность процессов, происходящих в инфарктированной зоне. Согласно описанию большинства работ, МРТ сердца проводят в течение первой недели (на 2-й - 7-й день) после ИМ, однако есть исследования, выполняющие в течение 12-ти часов после ИМ или позднее первой недели [31, 33, 35, 61, 76, 128, 119, 166]. Размеры ИМ переменны даже в течение первой недели от ИМ. При сравнении размера участка позднего накопления гадолиния в течение 1 недели после ОИМ и через 2 месяца было показано уменьшение размера на 34%. Несмотря на значительные изменения границ зоны некроза миокарда, оценка размера данной области в острую фазу ИМпСТ имеет сильную самостоятельную связь с прогнозированием развития сердечной недостаточности [31, 35, 60, 61, 76, 108, 119, 128, 166].

Трансмуральность повреждения миокарда

Применение МРТ сердца позволяет количественно оценить трансмуральность повреждения миокарда. Данный показатель является важным прогностическим фактором для оценки региональной функции пораженных сегментов. Чем меньше глубина поражения, тем больше вероятность улучшения сократительной функции миокарда за счет сохраненного огушенного миокарда [54, 127].

В зависимости от глубины поражения миокарда выделяют 4 градации: от 1 до 24% вовлечения толщины стенки (субэндокардиальное), от 25 до 49%, от 50 до 74%, от 75 до 100% (трансмуральное). Метод отсроченного контрастирования визуализирует даже небольшие нетрансмуральные очаги и оценивает объем поражения за счет наличия повышенного накопления и отсроченного выведения контрастного вещества из очагов поврежденного миокарда.

При описании результатов МРТ сердца наиболее часто используют 4 группы, характеризующие тяжесть повреждения миокарда:

1. Субэндокардиальное контрастирование - без захвата субэпикардиальных отделов. Как правило, не соответствует Q-ИМ.

2. Трансмуральное контрастирование - поражение миокарда на всю толщину стенки. Как правило, соответствует Q-ИМ.

3. Трансмуральное контрастирование с участками пониженного сигнала в субэндокардиальных отделах.

4. Трансмуральное контрастирование с кольцевидными участками отсроченного контрастирования вокруг зон отсутствия реперфузии, что связано с МВО в этом участке некротизированными клетками миокарда, это делает невозможным восстановление кровотока в соответствующем сегменте миокарда даже при восстановлении проходимости инфаркт-связанной артерии и является прогностически неблагоприятным признаком [13].

Феномены микрососудистого повреждения

Применение МРТ сердца с контрастным усилением показало высокую чувствительность и специфичность к выявлению микрососудистого повреждения миокарда [127, 166]. Микроваскулярная обструкция (МВО), также известная как феномен no-reflow, и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ) представляют феномены, лежащие в основе микрососудистого повреждения. Наличие гипоинтенсивного участка в зонах гиперусиления в раннюю фазу контрастирования гадолиния определяет наличие ранней МВО. В то же время темный участок в зоне некроза миокарда при применении поздней фазы контрастирования характеризует наличие поздней МВО [54]. Появление продуктов распада гемоглобина в миокарде ассоциированы с появлением ГПМ, которое оценивается по наличию гипоинтенсивного участка в зоне ИМ на T2* изображениях [62]. Небольшое исследование показало, что гипоинтенсивное ядро в режимах T1 или T2 может предоставить альтернативный метод обнаружения ГПМ, когда T2 * недоступен или не поддается интерпретации. Более подробно способы диагностики микрососудистого повреждения описаны в главе 1.3.2. «Способы диагностики феноменов микрососудистого повреждения».

Остаточное миокардиальное железо

Недавно было продемонстрировано, что ГПМ и связанные с ним продукты распада железа приводят к образованию остаточного железа в некротизированной сердечной мышце. После проведения экспериментальных исследований, показаны возможности МРТ сердца в визуализации остаточного миокардиального железа, как гипоинтенсивного участка, в режиме T2-ВР или T2*-ВР, через 6 месяцев после индексного коронарного события [54].

В эксперименте Kali et al. показано гистологическое подтверждение ассоциации ГПМ с последующим обнаружением остаточного железа в зоне инфаркта миокарда [102]. В последующем в работе Bulluck H. et al. представлены данные о 40 пациентах с ИМпСТ, 15 из которых имели сочетание ГПМ и МВО. У 13 пациентов с наличием микрососудистого повреждения в последующем было выявлено остаточное миокардиальное железо. В данной работе было показано, что все пациенты с развитием неблагоприятного ремоделирования ЛЖ имели остаточное миокардиальное железо, а также выявление гиперинтенсивного сигнала в режиме T2-ВР в окружающем зону некроза миокарде свидетельствовало о замедлении разрешения отека или воспаления [55]. Roghi et al. обнаружили более высокие уровни несвязанного трансферрином железа у 7 из 15 при ИМпСТ с наличием микрососудистого повреждения, что легло в основу предположения о кардиотоксичности ГПМ у данных пациентов. Ряд исследователей ассоциируют наличие остаточного железа в миокарде с пролонгированием асептического воспаления в сердечной мышце, что вероятно и играет роль в развитии неблагоприятного ремоделирования ЛЖ [154].

Таким образом, согласно современным исследованиям МРТ сердца с контрастным усилением является лучшим методом визуализации, позволяющим всесторонне оценить повреждение миокарда после ИМпСТ, а также, руководствуясь полученными данными, стратифицировать риски пациентов. Необходимо отметить, что исследования, изучающие микрососудистое повреждение миокарда, используя МРТ, являются преимущественно зарубежными и во всех выборках процессы ремоделирования и заживления инфарктированного миокарда оценивались у пациентов с применением первичного

ЧКВ. Уникальность выполненной работы заключается в том, что в нашем исследовании использовались две стратегии реперфузии: фармако-инвазивная (ФИС) и первичная ЧКВ, что позволило оценить их эффективность, используя возможности визуализации МРТ сердца с контрастированием.

1.3. Феномены микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с ИМпСТ

1.3.1. Патогенез развития феноменов микрососудистого повреждения

Восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии является приоритетной задачей в лечении ИМпСТ. Однако реперфузия окклюзированной артерии может парадоксальным образом вызывать повреждение микрососудистого русла, что приводит к продолжающейся потере кардиомиоцитов в зоне риска миокарда. Микрососудистое повреждение включают в себя микроваскулярную обструкцию (МВО), также известную как феномен no-reflow, и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ). Нарушение микроциркуляции может быть представлено разными фенотипами: либо изолированными МВО или ГПМ, либо их сочетанием в зависимости от тяжести ишемического повреждения [91].

Патогенез феномена микрососудистой обструкции или «no-reflow»

Феномен «no-reflow» не специфичен для коронарных сосудов. Этот термин был предложен Majno G. (1967), исследовавшим особенности восстановления кровоснабжения головного мозга после церебральной ишемии [105]. В 1974г Kloner R.A. et al. опубликовали данные моделирования феномена МВО в коронарных сосудах у собак. Эта работа показала, что длительность ишемии пропорционально влияет на выраженность и обратимость капиллярного повреждения. Ишемия миокарда длительностью 90 минут и более вела к обширному, тяжелому поражению микроциркуляторного русла [113]. Действительно, продолжительность ишемии считается наиболее значимым фактором, определяющим размер МВО у пациентов с ИМпСТ. Наряду с длительностью ишемии, показана важность состояния микрососудистого русла до

развития индексного коронарного события. Исследования демонстрируют, что наличие патологии, ассоциированной с микрососудистой дисфункцией (например, СД), также приводит к развитию МВО [159].

Сегодня под феноменом «no-reflow» понимается отсутствие адекватной перфузии миокарда на микрососудистом уровне после успешно выполненной реваскуляризации коронарной артерии. В основе развития данного феномена лежат следующие процессы: отек кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, развитие воспаления, сдавление капилляров, образование фибриновых и тромбоцитарных микротромбов в просвете микроциркуляторного русла, микроэмболизация атероматозными и тромботическими массами, а также функциональные нарушения вегетативной нервной системы сердца [48, 99, 104, 113, 159, 182].

Ишемия миокарда приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов в клетках, вызывая переход из аэробного в анаэробный гликолиз, активируя перекисное окисление липидов и приводя к развитию местного ацидоза [113, 159]. Метаболические изменения провоцируют развитие отека кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, выраженность которого у последних зачастую сопровождается формированием локальных «выпячиваний», обтурирующих просвет капилляров [38, 182]. Тяжелая ишемия приводит к повреждению поверхности эндотелия, снижению выработки оксида азота, обуславливая массивную адгезию лейкоцитов [46, 99]. При восстановлении кровотока лейкоциты не только создают механическое препятствие потоку крови, но и усиливают эндотелиальное повреждение, вызывая развитие местного воспаления [18, 79].

Особая роль в формировании феномена МВО отводится микроэмболизации просвета капилляров атероматозными и тромботическими массами [18, 182]. Реперфузионные стратегии, особенно первичное ЧКВ, способны усугубить данный процесс [91]: частота феномена no-reflow при выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ИМпST достигает 84% [79].

Феномен no-reflow может быть, как преходящим, так и необратимым [99]. Соответственно, после реперфузии участок миокарда с наличием no-reflow либо

сохраняет жизнеспособность, либо переходит в зону некроза. Возможность восстановления кровотока при развитии МВО во многом определяется выраженностью микроэмболизации [8]. Динамическое изменение размера зоны МВО в первые часы после реперфузии является характерным свойством для данного феномена [79], поэтому для получения достоверных данных рекомендуют проводить измерение зоны некроза миокарда после 48 часов от проведенной реперфузии ИСКА [113]. Кроме того, в экспериментальной модели на животных было показано, что феномен по-reflow может сохраняться в течение одного месяца после реперфузии ИСКА и способствовать экспансии инфарктированной зоны [159]. При оценке способности к восстановлению поврежденного микрососудистого русла выявлено, что регенераторные процессы в поврежденных сосудах начинаются с первых суток от развития инфаркта миокарда и продолжаются до 6 месяцев [99].

Патогенез феномена геморрагического пропитывания

Регуляция сосудистого тонуса микроциркуляторного русла представляет собой комплекс сложных взаимодействий на паракринном, эндокринном и нейрогуморальном уровнях. Однако решающая роль в сосудистом гомеостазе принадлежит эндотелию стенки сосудов. Благодаря синтезу биологически активных веществ (оксид азота, простациклин, и т.д.) эндотелий способен изменять тонус сосудов, а также влиять на активность тромбоцитов, миграцию и пролиферацию клеток [63, 104]. Длительная ишемия приводит к значительной эндотелиальной дисфункции с развитием стойкой дилатации и повышением проницаемости сосудистой стенки. В то же время доказано, что сама по себе ишемия не вызывает развитие ГПМ. Проведение реперфузии ИСКА является обязательным фактором, провоцирующим внутримиокардиальное кровоизлияние. Реперфузия приводит к изменению гомеостаза кальция в эндотелии и повышает уровень цитозольного кальция, активирует эндотелиальные сократительные элементы, которые приводят к образованию межклеточных промежутков, что повышает проницаемость капилляров [126]. Восстановление кровотока в ИСКА вызывает экстравазацию эритроцитов в межклеточное пространство миокарда,

чем и характеризуется феномен ГПМ. Зависимость между развитием ГПМ и реперфузией подтверждается тем, что при сохранении окклюзированной коронарной артерии данного феномена не наблюдалось.

В экспериментальных работах на собаках гистологическая оценка реперфузионно-ишемического повреждения показала, что ГПМ появляется в центральной зоне ИМ, в периинфарктной зоне его не наблюдалось. Недавно в исследованиях было продемонстрировано, что ГПМ приводит к образованию остаточного миокардиального железа в вследствие распада гемоглобина. Помимо этого, показано, что остаточное железо сохраняется в течение двух месяцев после индексного коронарного события при гистологическом исследовании, что провоцирует пролонгирование асептического воспаления.

Хотя большинство исследований указывают на то, что ГПМ встречается только у пациентов с МВО, так же есть данные, описывающие небольшое количество пациентов, у которых развивается изолированный феномен ГПМ. Относительно наличия тесной связи между ГПМ и МВО существуют две теории. Согласно первой, наиболее распространенной, МВО приводит к повреждению эндотелия и, реализуя механизмы, описанные выше, вызывает развитие внутримиокардиального кровоизлияния. Вторая концепция утверждает, что ГПМ, являясь частью реперфузионно-ишемической травмы, вызывает отек кардиомиоцитов и сдавление микрососудистого русла, приводя к развитию МВО [105]. Результаты экспериментальных исследований показали, что частота развития ГПМ, как и феномена по-reflow, возрастает с увеличением длительности окклюзии коронарной артерии.

ГПМ является не только маркером, отображающим выраженность повреждения миокарда, но и вносит активный вклад в усугубление микрососудистой травмы. В экспериментах на свиньях была показана зависимость между наличием геморрагического пропитывания и развитием воспаления. При сочетании некроза и ГПМ наблюдалось значительное воспаление, усугубляющее изначальное повреждение миокарда, тогда как в группе, где экспериментальная модель, была представлена изолированным ГПМ,

без некроза, развивалась невыраженная воспалительная реакция. Помимо этого показано, что на длительность воспалительной реакции в инфарктированной зоне влияют также токсичные продукты распада гемоглобина, которые ухудшают отложение коллагена и образование рубцов, что может приводить к снижению прочности миокарда и увеличивать риски разрыва миокарда [86].

Особый интерес представляет выявление макрофагов, для которых мишенями являются зоны с наличием ГПМ [102]. Макрофаги являются ключевыми участниками воспаления. Фагоцитируя некротизированную ткань и выделяя ферменты, такие как эластаза, коллагиназа, гиалуронидаза, макрофаги нарушают структуру соединительнотканного каркаса сердца, приводят к избыточному разрастанию фибробластов, тем самым ведут к прогрессированию ремоделирования миокарда.

1.3.2. Способы диагностики феноменов микрососудистого повреждения

Диагностика феномена микрососудистой обструкции или «no-reflow»

Феномен «no-reflow» или МВО являются тождественными терминами, описывающими отсутствие адекватной перфузии ишемического миокарда на микрососудистом уровне, несмотря на открытие эпикардальной коронарной артерии. Однако, если no-reflow чаще применяется при его выявлении по данным КАГ, то МВО - в исследованиях, использующих МРТ сердца в качестве метода визуализации микрососудистого повреждения.

В клинической практике один из первых кто смог визуализировать феномен «no-reflow» был Schofer et al. Он предоставил доказательства отсутствия кровотока на микрососудистом уровне по данным сцинтиграфии миокарда у пациента с ИМпСТ, которым выполнялась ТЛТ. Вскоре после этого Beits et al. впервые сообщил о возможности диагностики данного феномена, используя КАГ по оценке коронарного кровотока и плотности ангиографического контраста. Полученные результаты привели к тому, что в течение долгого времени КАГ являлась золотым стандартом в диагностике феномена no-reflow [91]. Согласно данному методу степень восстановления кровотока по ИСКА оценивают по шкале

TIMI, в которой выделяют 4 градации: от отсутствия до полного восстановления кровотока в ИСКА. Для диагностики феномена no-reflow необходимо оценивать не только кровоток в самой артерии, но и в микроциркуляторном русле. Для этого была предложена модифицированная шкала - TIMI myocardial perfusion grade (TMP grade). При этом определяется контрастирование не коронарной артерии, а самого миокарда. По аналогии с TIMI шкала содержит 4 градации:

- TMP grade 0 - отсутствие окрашивания;
- TMP grade 1 - контраст определяется в миокарде, но не вымывается;
- TMP grade 2 - контраст вымывается, но очень медленно и сохраняется дольше, чем три сердечных сокращения;
- TMP grade 3 – полное вымывание контраста из миокарда в течение трех сердечных сокращений.

Феномен no-reflow определяют при полном восстановлении кровотока по коронарной артерии (кровоток 2-3 степени по шкале TIMI) и блокадой при этом микроциркуляторного русла (кровоток 0-1 степени по шкале TMP grade). Вариабельность распространенности феномена no-reflow согласно данной шкале крайне высока и составляет от 5% до 50%, однако в практике данная шкала активно не применялась [15, 69].

По данным Yip H.K. et al. визуальная оценка данных КАГ позволят также спрогнозировать развитие no-reflow по ангиографическим предикторам: «обрыв» коронарной артерии; наличие тромботических масс на 5мм проксимальнее зоны окклюзии; флотирующий тромб; отсутствие отмывания зоны контраста дистальнее зоны окклюзии; диаметр ИСКА ≥ 4 мм и длина тромба более 3-х диаметров артерии [112].

Широкого распространения в диагностике так же не получила методика выполнения эхокардиографии с контрастированием. По ее данным феномен микроваскулярной обструкции обнаруживался в 25-30% [91].

В последнее время в качестве метода оценки морфологических, функциональных изменений сердца и для прогнозирования исходов у пациентов с ИМ все чаще используют МРТ сердца с контрастированием [103, 109, 121, 153].

Феномен МВО визуализируют, используя режим оценки перфузии. Характерным для него является визуализация зон с резко сниженной интенсивностью МР-сигнала на фоне гиперинтенсивного участка инфаркта миокарда в T1 режиме [40]. No-reflow по данным МРТ выявляют у 30-87% реваскуляризированных пациентов. При применении режима оценки перфузии гипоинтенсивные участки по времени появления разделяются на ранние и поздние, которые регистрируются через 1-2 или 10 минут после введения контраста. Позднее выявление МВО указывает на тяжесть повреждения микроциркуляторного русла и является лучшим предиктором изменения глобальной и региональной функции ЛЖ [138].

Недавно обнаружено несоответствие частоты развития no-reflow по результатам МРТ и КАГ: замедление кровотока по данным КАГ обнаруживалось в 36%, а зоны гипоинтенсивного сигнала по МРТ – в 67%. В связи с этим МРТ показал себя как более чувствительный и специфичный метод по визуализации МВО. Поэтому на сегодняшний день МРТ сердца представляет наилучший неинвазивный инструмент диагностики МВО.

Однако отсутствие перфузии на уровне микроциркуляции в идеале должно определяться во время ЧКВ у пациентов с ИМпСТ, что позволит сразу стратифицировать риск и подобрать оптимальную терапию. Принимая необходимость как можно более ранней диагностики феномена МВО в настоящий момент активно изучается новый способ оценки микрососудистого повреждения при проведении КАГ, используя индекс микрососудистого сопротивления. Данный параметр представляет инвазивную меру оценки микрососудистого сопротивления миокарда, который изучается с помощью специального проводника для измерения давления и температуры.

Диагностика геморрагического пропитывания миокарда

Если диагностика феномена no-reflow может быть проведена несколькими выше перечисленными исследованиями, то феномен ГПМ до последнего времени определяли только по результатам аутопсии. Оценивая микрососудистую перфузию, методы чувствительные к микроваскулярной обструкции (КАГ и/или

эхокардиографии с контрастированием) не позволяют судить о наличии феномена ГПМ [48].

С изучением возможностей МРТ при инфаркте миокарда стала возможной прижизненная диагностика ГПМ. До активного внедрения реперфузионной терапии «красные» или геморрагические инфаркты миокарда встречались крайне редко, преимущественно преобладал «белый» - ишемический тип [152]. Ситуация изменилась с появлением тромболитической терапии и ЧКВ. На сегодняшний день МРТ сердца с контрастированием, проведенная в первую неделю после реперфузионной терапии, является золотым стандартом определения ГПМ. В исследовании на животных было показано, что размер «темных зон» на МРТ коррелирует с зонами внутримиокардиальных кровоизлияний на аутопсии. В последующем многочисленные экспериментальные работы подтвердили специфичность T2 и T2* режимов МРТ в выявлении ГПМ [187].

Возможность визуализации геморрагического пропитывания по МРТ связана с патофизиологическими процессами деградации эритроцитов [82]. Фактором, во многом обуславливающим интенсивность сигнала изображения, является наличие продуктов распада гемоглобина: оксигемоглобин, дезоксигемоглобин и метгемоглобин [182]. В момент образования ГПМ гематома представляет из себя жидкую кровь, содержащую 95-98% оксигемоглобина. В дальнейшем, в течение 12-48 часов, происходит дегидратация эритроцитов, в связи, с чем они сморщиваются и меняют свою форму на сферическую. В этот период времени оксигемоглобин превращается в дезоксигемоглобин. В последующем происходит окисление железа гема из Fe^{2+} в Fe^{3+} , что приводит к образованию метгемоглобина. Дезоксигенация приблизительно через две недели приводит к лизису мембраны эритроцитов с высвобождением продуктов расщепления железа ферритина и гемосидерина [145].

В зависимости от формы гемоглобина выделяют следующие стадии гематомы:

- сверхострая – первые несколько часов после кровоизлияния;
- острая – 1-3 сутки;

- ранняя подострая – 3-7 сутки;
- поздняя подострая – 7-21 сутки;
- хроническая – позднее 3 недели.

Как и феномен МВО, ГПМ миокарда на МРТ определяется в виде зон с резко сниженной интенсивностью сигнала изображения, только на T2 и T2* режимах [40, 182]. В сверхострую стадию гиперинтенсивный сигнал оксигемоглобина накладывается на сигнал той же интенсивности, вызванный отеком миокарда, в связи с чем визуализировать ГПМ не удастся. За первые сутки с момента развития инфаркта миокарда происходят изменения парамагнитных свойств дезоксигемоглобина и внутриклеточного метгемоглобина, что сопровождается переходом сигнала в гипоинтенсивный. С учетом процессов дегградации эритроцитов зоны со сниженной интенсивностью при ИМ, характерные для ГПМ, возможно обнаружить с первых суток и до 2 недель после индексного события [138]. Еще в одном исследовании было установлено, что ГПМ начинает появляться с первых 4-х часов от развития окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии и достигает своего пика к 72 часам с момента развития инфаркта миокарда, сохраняясь в течение двух недель. В этой работе частота обнаружения ГПМ достигла 41% случаев у пациентов с ИМпСТ после проведения первичного ЧКВ с последующим выполнением МРТ в T2 и T2* режимах на вторые сутки после индексного события [62].

1.3.3. Прогностическая значимость феноменов микрососудистого повреждения

К настоящему моменту накоплено большое количество данных по изучению влияния микрососудистого повреждения на изменения пространственной архитектоники миокарда в ответ на перенесенный инфаркт, а также на развитие отдаленных сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, большинство полученных результатов до сих пор не реализованы в прикладном значении. Одной из немаловажных причин является тот факт, что долгое время не было возможности оценить истинную распространенность микрососудистого

повреждения у пациентов с ИМпСТ в связи с отсутствием универсального инструмента диагностики. Поэтому многие результаты были получены в экспериментальных исследованиях.

Принимая во внимание широкий спектр возможностей в визуализации МВО, ее прогностическое значение изучено достаточно хорошо, в отличие от ГПМ. Наличие МВО относится к общепризнанным предикторам развития патологического ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Экспериментальные работы показали, что появление МВО приводит к более выраженной экспансии миокарда, которая обусловлена отсутствием адекватных процессов регенерации, а также нарушенной доставкой вводимых лекарственных препаратов. Другой механизм заключается в повышении жесткости стенок ЛЖ и снижением его эластичности. При наблюдении 1140 пациентов с ИМпСТ и проведенным первичным ЧКВ, у 108 из них наблюдался феномен no-reflow по данным КАГ. Обнаружено, что этот феномен ассоциировался с более низкой глобальной сократительной функцией ЛЖ через 6 месяцев, а также повышением смертности в течение одного года после перенесенного ИМ [138].

Выполнение МРТ сердца у пациентов с ИМ позволило показать более частую – до 80%, встречаемость МВО при ИМпСТ и подтвердило выводы о наличии негативного влияния МВО [180]. Так, продемонстрировано, что развитие данного феномена ассоциировано с повышением летальности и частоты госпитализации, связанной с декомпенсацией сердечной недостаточности, в течение 1 года после ИМ [40, 82]. Результаты метаанализа показали, что наличие феномена МВО является прогностическим маркером развития больших коронарных событий, таких как смерть от кардиальных причин, повторный ИМ, а также развитие застойной сердечной недостаточности [105]. В исследовании Galea N. et al. провели оценку прогностического влияния поздней МВО на стратификацию риска успешно реперфузированных пациентов с ИМпСТ с сохранной глобальной систолической функцией. Согласно полученным результатам было показано, что и в этом случае наличие МВО является

независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе (4-5 лет после ОИМ) у пациентов с реваскуляризацией ИМпСТ, несмотря на сохранную ФВ ЛЖ. Еще в одной работе выявлена зависимость между феноменом МВО и частотой развития рестеноза стентов: 23% рестенозов в группе с МВО против 0 при ее отсутствии ($p=0,017$) [69]. В связи с учетом прогностической значимости МВО, авторами было рекомендовано выполнять МРТ сердца в индексную госпитализацию пациентам с ИМпСТ для определения риска.

Прогностическая роль ГПМ до сих пор активно изучается. Дискутабельным сохраняется вопрос, является ли ГПМ только «спутником» или причиной обширного повреждения миокарда. Согласно метаанализу, включающему девять исследований (общее количество пациентов 1106), возникновение ГПМ рассматривается как прогностически более неблагоприятный фактор, чем МВО, который ассоциирован со снижением сократительной функции и патологическим ремоделированием миокарда. Во всех исследованных работах у пациентов встречалась комбинация ГПМ с МВО, а также ГПМ выявляли используя МРТ сердца в T2 и T2* режимах [182]. В работе Ganame J. et al. показано, что ГПМ является независимым предиктором снижения глобальной сократительной функции ЛЖ, не зависимо от размера ИМ. При обследовании 98 пациентов с ОИМ и первичным ЧКВ по данным МРТ в течение первой недели заболевания наличие ГПМ было выявлено у 25% пациентов. При этом ФВ ЛЖ в динамике через 4 месяца у пациентов с ГПМ не изменилась: $42.8 \pm 6.5\%$ против $41.9 \pm 8.5\%$, тогда как у больных без этого феномена она увеличилась: $52.9 \pm 8.1\%$ против $49.3 \pm 7.9\%$ ($p=0,01$) [82]. Carrick D. et al. одними из первых показали на большом количестве пациентов, что ГПМ является сильным независимым прогностическим фактором развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ (ОШ 95%, ДИ: 2,64 [1,07–6,49]; $p=0,035$).

Учитывая противоречия, возникающие при оценке влияния ГПМ на прогноз пациентов с ИМпСТ, существует и противоположная точка зрения, согласно которой ГПМ самостоятельно не ассоциировано с прогнозом [182].

Неоднозначность результатов усугубляется отсутствием единого подхода к визуализации ГПМ по МРТ, так как текущие данные до сих пор значительно неоднородны относительно режимов и сроков выполнения МРТ. В связи с этим Kidambi A. обозначил один из барьеров, как отсутствие достаточного количества информации о независимой прогностической силе режима T2* для определения ГПМ. Помимо этого, Arheden указал на сохраняющийся вопрос о влиянии стандартной терапии при ИМпСТ, принимая во внимание, что она включает как реперфузионную, так и антитромботическую терапию, каждая из которых может способствовать развитию ГПМ.

Данные большинства исследований свидетельствуют о значимом влиянии на обширность самого повреждения миокарда, а также на развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при выявлении феноменов микрососудистого повреждения, как МВО, так и ГПМ. Однако роль ГПМ до сих пор обсуждаема и необходимы дальнейшие исследования, которые помогут достоверно установить роль данного феномена в патогенезе развития патологического ремоделирования миокарда. Обращает внимание на себя и тот факт, что до сих пор нет единого подхода к ведению пациентов с наличием микрососудистого повреждения. Так, к примеру, отсутствуют внедренные в клиническую практику алгоритмы прогнозирования и стандартные диагностические протоколы по определению микрососудистого повреждения. Согласно рекомендациям по ОКС с подъемом сегмента ST, феномен МВО мы выявляем по данным КАГ. Помимо этого, нет единого представления о значимости различных фенотипов микрососудистого повреждения, а также рекомендованных способов их лечения.

1.4. Стратегии реперфузии у пациентов с ИМпСТ

1.4.1. Первичное чрескожное коронарное вмешательство

Наиболее частой причиной развития ИМпСТ является острая тромботическая окклюзия эпикардальных коронарных артерий, которая приводит к трансмуральной ишемии с дальнейшим развитием некроза миокарда. В связи с чем восстановление кровотока в ИСКА является приоритетной задачей

в лечении ИМпСТ. Установлено, что быстрая реперфузия окклюзированной артерии обеспечивает уменьшение зоны некроза, сохраняет сократительную способность миокарда, замедляет ремоделирование ЛЖ, тем самым положительно влияя на отдаленный прогноз и увеличивая выживаемость больных.

Согласно современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИМпСТ (2017) первичное ЧКВ является наиболее оптимальной стратегией реперфузии. В настоящее время первичное ЧКВ в 70–90% случаев обеспечивает полное восстановление антеградного кровотока 3 степени по шкале TIMI, а также стабилизирует атеросклеротическую бляшку, минимизируя риск рецидива ишемии и повторного ИМ.

Первые результаты по использованию прямой коронарной ангиопластики, без применения ТЛТ, в качестве нового метода лечения ИМ были продемонстрированы Hartzler G. et al. в 1983г. В своей работе авторы показали, что летальность при данном способе реперфузии снизилась на 5-7%. Далее Fischman D.L. et al. описали преимущества интракоронарной установки стентов по сравнению с ангиопластикой. Согласно полученным результатам выполнение стентирования повышало эффективность процедуры, так как было ассоциировано с более низкой частотой рестеноза (31,6% vs 42,1%, $p = 0,046$), а частота повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была сопоставима (80,5% vs 76,2%, $p=0,16$) [77].

Помимо оценки влияния первичного ЧКВ на частоту развития неблагоприятных ССС, проводились исследования, оценивающие эффективность и безопасность двух основных реперфузионных стратегий: ТЛТ и ЧКВ. Несмотря на одну цель, работы различались по срокам и способу проведения ТЛТ, а также использованием различных тромболитиков (стрептокиназа, тенектеплаза). Исследование PRAGUE оценивало введение стрептокиназы как в условиях стационара, так и на ДГЭ с группой первичного ЧКВ [181]. В крупном протоколе ASSENT-4 PCI проводилось сравнение тенектеплазы, с последующим выполнением ЧКВ в течение 1-3 часов после введения тромболитика и первичной ЧКВ. Несмотря на разные протоколы исследований, авторы работ пришли к

одинаковым выводам. Продemonстрировано значимое повышение количества геморрагических инсультов, а также число пациентов с ре-инфарктами и повторной реваскуляризацией было выше в группе ФИС.

Выполненные работы были суммированы и представлены Keeley C. et al. в метаанализе, включающем 23 исследования. Основной вывод работы заключался в демонстрации превосходства первичной ЧКВ над ТЛТ у пациентов с ИМпСТ. Первичная ЧКВ показала себя лучше, чем ТЛТ, в снижении общей смертности (7%[n=270] vs 9%[360]; $p=0,0002$), развития нефатальных повторных инфарктов (3%[80] vs 7%[222]; $p<0,0001$), инсульта (1%[30] vs 2% [64]; $p=0,00004$), а также комбинированной конечной точки - смерть, нефатальный повторный инфаркт и инсульт (8% [253] против 14% [442]; $p<0,00001$) [106].

Проведение первичного ЧКВ пациентам с ИМпСТ ассоциировано со следующими преимуществами:

- немедленное определение коронарной анатомии, степень проходимости ИСКА и ранняя оценка степени риска;
- лучшее обеспечение непосредственной проходимости сосудов и адекватного кровотока;
- меньшая частота реокклюзии и реинфаркта;
- меньший риск внутричерепных кровоизлияний.

Однако, несмотря на положительные стороны, проведение первичного ЧКВ сопряжено и с рядом барьеров. Один из недостатков связан с временными задержками на транспортировку больного до инвазивного центра, а также задержку при подготовке рентгеноперационной и медицинского персонала. Помимо этого, лимитирующим фактором являются высокая стоимость метода, необходимость наличия квалифицированного специалиста и ангиографической установки [10].

Согласно исследованию Рекорд было показано, что в России относительно небольшой процент выполнения первичной ЧКВ, который составил 27,8% случаев на 2009г [30]. С целью повышения повсеместной доступности первичного ЧКВ был разработан проект «Stent for Life». Его целью стало обеспечение

снижения летальности пациентов при ИМпСТ за счет внедрения национальных (региональных) программ по организации сети доступных и круглосуточных ЧКВ-центров. Однако, несмотря на создание различных государственных проектов, сохраняется дефицит выполнения рентгенэндоваскулярных вмешательств при ИМ. Так, согласно докладу главного внештатного кардиолога Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов Бойцова С.А. по РФ средняя цифра проведения ЧКВ пациентам с ИМпСТ на 2020г составляет только 42,9%, при целевых значениях - выше 75% [41].

Помимо организационных проблем, успех проведения первичного ЧКВ значительно лимитирован отсутствием восстановления перфузии на микрососудистом уровне, которое выявляется по результатам разных исследований до 80% пациентов согласно данным МРТ сердца [103, 121, 153]. Важно отметить, что ранее «золотым стандартом» диагностики феномена *no-reflow* или МВО считалась инвазивная КАГ, выполняемая при индексном коронарном событии. Внедрение МРТ сердца продемонстрировало существенную недооценку распространённости микрососудистого повреждения у пациентов с ИМпСТ при выполнении КАГ, что позволило отнести МРТ к новому стандарту диагностики наличия МВО. Частое развитие микрососудистого повреждения создаёт предпосылки необходимости дальнейшего изучения развития реперфузионно-ишемической травмы миокарда и возможно разработки улучшенных подходов к лечению [54, 166].

1.4.2. Фармако-инвазивная стратегия

Альтернативой первичному ЧКВ является ФИС, которая предусматривает выполнение ТЛТ с последующим ЧКВ. Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с ИМпСТ, выполнение ТЛТ следует рассматривать в первые 12 часов от начала ангинозного приступа при невозможности проведения первичного ЧКВ в течение 120 или 90 минут (при распространенном ИМ в первые 2 часа от начала симптомов) от первого медицинского контакта (IA-IIA) [96].

Для России, с учетом географических особенностей: огромная площадь территории, низкая плотность населения на 1 км^2 , отсутствие транспортной логистики, применение ФИС до сих пор остается крайне актуальной. К основным преимуществам тромболизиса относятся простота в применении и доступность метода, что обеспечивает сокращение времени ишемии миокарда. Как известно, ведение тромболитика в течение первого часа от развития ИМ позволяет спасти 60-80 жизней на 1000 пролеченных больных, так называемый «золотой час», а в период от 1 до 3 часов – 30-50 жизней. При восстановлении коронарного кровотока в течении 1 часа от начала развития симптомов можно не только максимально минимизировать зону некроза, но и предотвратить развитие ИМ. Поэтому тромболизис необходимо проводить как можно раньше и наиболее предпочтительным является его применение на догоспитальном этапе. ФИС может расширить терапевтическое временное окно для реперфузии, когда транспортировка до ближайшей рентгенооперационной может занять несколько часов [10, 22].

Результаты многочисленных исследований (AIMS, ASSET, ASSENT I–III, EMERAS, EMIP, GISSI–I, II, GREAT, ISAM, ISIS-2, ISIS-3, LATE, MITI, TEANAT, USIM) продемонстрировали, что своевременное проведение ТЛТ в тех случаях, когда выполнение первичного ЧКВ в рекомендованные сроки невозможно, статистически значимо снижает летальность при ИМпСТ, а также уменьшает риск развития осложнений данного заболевания. Сопоставимость эффективности ФИС с проведенной ТЛТ на ДГЭ и первичного ЧКВ была показана в исследовании STREAM. Суммарная частота смертей от любых причин кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности и повторного ИМ в течение 30 дней наблюдения между группами ФИС и первичного ЧКВ была сопоставима и составила 12,4% против 14,3% (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,68 до 1,09; $p=0,21$) [17, 41].

Оценка эффективности трех реперфузионных стратегий у пациентов с ИМпСТ проводилась и в крупном исследовании WEST. Так, в первую группу вошли 100 пациентов, получавших только ТЛТ полной дозой теноктеплазы.

Вторую группу составили 104 пациента, которым ТЛТ проводилась так же полной дозой тенектеплазы, с последующим выполнением ЧКВ (спасительной или подготовленной). Третья группа была представлена 100 пациентами, которым выполнялось только первичное ЧКВ. По результатам исследования проводилось сравнение комбинированной конечной точки на 30-й день после индексного коронарного события, которая включала в себя: смерть, повторный ИМ, рефрактерную ишемию, развитие СН, кардиогенный шок и тяжелые желудочковые аритмии. Достоверных различий при оценке комбинированной конечной точки между группами получено не было. В то же время в группах ФИС и первичного ЧКВ статистически значимо реже были летальные случаи и повторные ИМ, чем в группе ТЛТ. Помимо этого, частота встречаемости данного показателя между группами первичного ЧКВ и ФИС достоверно не различалась [42].

Принимая во внимание, что научное направление отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии г.Томска с момента основания занималось разработкой оптимальных стратегий реперфузии при ИМ под руководством Маркова В.А., нельзя не упомянуть о выполненной работе по сравнению ФИС и первичного ЧКВ. В исследование было включено 326 пациентов, которые на ДГЭ были рандомизированы в группу ФИС или первичного ЧКВ.

Оценка продолжительности ишемии миокарда не различалась, и составила $232 \pm 71,6$ мин в группе ФИС против $236 \pm 138,2$ мин при первичной ЧКВ, показатели госпитальной летальности также были сопоставимы между группами: 5,6% vs 4,9% [1].

Если эффективность двух стратегий продемонстрировала эквивалентность, то принимая во внимания риск геморрагических осложнений после ТЛТ, важным аспектом исследований стали оценка безопасности ФИС и первичного ЧКВ [45, 139, 171]. Известно, что наиболее опасным осложнением ТЛТ является развитие геморрагического инсульта. Увеличение частоты кровоизлияния в головной мозг ассоциировано с повышением возраста пациентов. Относительная частота развития геморрагического инсульта у больных моложе 65 лет - 5 на 1000

(0,5%), а у больных 75 - 85 лет - уже 17 на 1000 (1,7%). Данная закономерность была описана в исследовании ASSENT-3 PLUS. В нем было продемонстрировано значимое повышение частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов старше 75 лет: 2,2% против 0,97%, $p=0,047$ [150, 171]. Следует отметить, что по результатам исследования STREAM, после корректировки дозы теноктеплазы – снижение дозы на 50% у пациентов старше 75 лет, геморрагических инсультов не наблюдалось, и частота значимых кровотечений была сопоставима в обеих группах: 6,5% в группе ФИС против 4,8% в группе первичного ЧКВ [41]. Однако, учитывая опыт многочисленных клинических исследований, общепризнанным стал факт, что при высоком риске геморрагического инсульта ТЛТ не должна проводиться.

Следующим барьером, ограничивающим проведение ТЛТ в рамках ФИС, стала ассоциация тромболизиса с увеличением числа наружных разрывов миокарда. Гипотеза, объясняющая подобную зависимость, заключалась в развитии экстравазации эритроцитов в следствие реперфузии и появлению кровоизлияний в некротизированном миокарде, что приводит к большей деструкции миокарда и увеличивает риск разрыва миокарда [6, 7]. Необходимо учитывать, что большая часть работ, сообщающая об увеличении наружных разрывов миокарда, носит ретроспективный или экспериментальный характер. Хотя следует отметить, что в работе Вышлова Е.В. и др. было показано преобладание разных механизмов смерти при двух стратегиях реперфузии. Летальные исходы чаще происходили в результате кардиогенного шока в группе первичного ЧКВ: 89% vs 37,5% ($p<0,05$), тогда как при ФИС чаще были разрывы миокарда: 37,5% vs 0% ($p<0,05$) [1].

1.4.3. Микрососудистое повреждение при разных стратегиях реперфузии

Появление реперфузионной терапии позволило значимо повлиять на исходы и прогноз при ИМпST. Однако парадоксом стал факт, что реперфузия способна оказывать двойственный эффект и приводить к усугублению повреждения сердечной мышцы в связи с развитием реперфузионно/ишемической

травмы. Микрососудистое повреждение является одним из наиболее значимых компонентов реперфузионно/ишемической травмы миокарда [121, 153]. В связи с тем, что диагностические возможности изучения феномена no-reflow или МВО были шире, то изначально под микрососудистым повреждением понимали появление именно этого феномена. Выявление сильной взаимосвязи между МВО и плохим клиническим прогнозом сделало данный феномен предметом научного интереса. ГПМ также изучалось с момента внедрения в клиническую практику ТЛТ, однако исследование данного феномена до появления МРТ было возможным только на аутопсийном материале, либо в эксперименте [59]. В связи с этим, данных по ГПМ накоплено не много, в особенности их крайне мало в отношении его развития при разных стратегиях реперфузии.

Одними из первых, кто в эксперименте на собаках оценили действие стрептокиназы на развитие ГПМ и МВО стали Kloner R.A. и Alker K.J. Животные были разделены на две группы, первой группе после выполнения коронарной окклюзии через 3 часа вводилась стрептокиназа внутривенно, вторая группа собак получала физиологический раствор. В ходе исследования было показано, что количество интрамиокардиального гемоглобина было сопоставимо в группах с выполненной реперфузией и реперфузией с добавлением ТЛТ. После чего был сделан вывод, что тромболизис не повышает риск развития ГПМ в инфарктированном миокарде [113]. Также согласно данной работе ТЛТ никак не влияло на МВО. Заключение относительно сопоставимой частоты развития ГПМ связано с небольшим временем ишемии. Так как позднее Зелтынь-Абрамов Е.М. описал статистически более частое развитие наружных разрывов миокарда после проведения ТЛТ у пациентов с ИМпСТ (45,7% против 18,8%, $p=0,022$). После чего автор отнес наружный разрыв миокарда к геморрагическим осложнениям ИМ, так как по полученным им результатам морфологическим субстратом разрыва сердца после проведения тромболизиса являлась геморрагическая трансформация зоны инфаркта. Анализа распространенности ГПМ у пациентов с ИМпСТ по данным МРТ при разных стратегиях реперфузии не проводилось [6, 7]. Имеется упоминание о выполнении ФИС и оценке ГПМ у данной группы пациентов в

рамках исследования Carrick D. et al., однако группа пациентов с проведенным тромболизисом была немногочисленной - составила 16 человек и характеристики данных пациентов анализировались совместно с группой первичного ЧКВ [62].

Несмотря на то, что феномен no-reflow или МВО изучены значительно лучше, нет однозначного ответа относительно частоты развития данного феномена при выполнении разных стратегий реперфузии. В большинстве исследований проводился сравнительный анализ модификаций ЧКВ. Так были показаны преимущества отсроченного стентирования при выявлении массивного тромбоза ИСКА, прямого стентирования без использования баллонной ангиопластики, в отдельных случаях эффективной показала себя тромбаспирация, однако в то же время она увеличивала количество ишемических инсультов, в связи с чем не была рутинно рекомендована для выполнения [2, 107].

Данные литературы описывают разную распространенность от 5% до 50% МВО по результатам КАГ при проведении первичного ЧКВ. Различия в частоте встречаемости данного феномена обусловлены различными критериями, которые использовали исследователи. Анализ частоты развития МВО при ИМпСТ по данным МРТ сердца с контрастированием продемонстрировал более частую распространенность данного феномена, которая составила от 60% до 80% [62]. Учитывая, что работы, оценивающие частоту МВО при использовании МРТ, выполнялись преимущественно в Европейских странах, то первичная ЧКВ была единственным методом реперфузии миокарда [40, 103, 109, 112, 121, 138, 153].

Прицельной оценки влияния ФИС на развитие МВО не проводилось. Однако имеются исследования, которые показали, что применение тромболитика перед ЧКВ уменьшает частоту МВО. Исследование, проведенное в нашем отделении по сравнению эффективности и безопасности первичного ЧКВ и ФИС, показало уменьшение частоты феномена no-reflow в группе ФИС по сравнению с первичным ЧКВ: 1,2% vs 11,1% ($p < 0,05$), более частое достижение кровотока TIMI-3 после ЧКВ: 80,5% vs 71,2% ($p < 0,05$) [1]. Как доказательство того, что восстановление кровотока на уровне микроциркуляции приводит к лучшим результатам реперфузионной терапии, было продемонстрировано более

эффективное сохранение ФВ ЛЖ: $56,5 \pm 10,2\%$ vs $53,6 \pm 9,1\%$ ($p < 0,05$). В недавно проведенной работе Sierra-Fragoso A.A. по сравнению стратегий реперфузии оценка кровотока по TIMI между ФИС и первичным ЧКВ не показала различий: TIMI 3 составило 88,2% в группе ФИС и 88,6% в группе ЧКВ. Анализ частоты no-reflow в зависимости от стратегий не показал статистической разницы, однако чаще данный феномен наблюдался в группе первичного ЧКВ: 19 пациентов (7,2%) против пациентов (3,5%, $p = 0,166$) [163].

Если к воздействию тромболитиков на МВО сохраняется неоднозначное отношение, то новый класс дезагрегантов - блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Они препятствуют связыванию фибриногена с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами и, как следствие, предотвращают дальнейшую агрегацию тромбоцитов [71].

Согласно результатам крупных клинических исследований: ONTIME 2, RAPPORT, ISAR-2 и др. при сравнении групп с первичным ЧКВ и добавлением разных ингибиторов IIb/IIIa рецепторов (тирофибан, абциксимаб) показано, что неблагоприятные события через 30 дней значительно ниже у пациентов второй группы, при этом не увеличивался риск развития геморрагических осложнений [25, 52, 175, 185]. Интерес представляют исследования, которые изначально не оценивая коронарное русло и наличие МВО или массивного тромбоза предлагают водить ингибиторы IIb/IIIa рецепторов. Примером является работа TITAN-TIMI 34, в которой оценивалась ангиографическая и клиническая эффективности раннего введения эптифибатида при ИМпСТ. Полученные результаты продемонстрировали следующее: исходное восстановление коронарного кровотока (TIMI II-III) было выше в группе раннего введения препарата (46,2% против 36,6%; $p=0,087$). Однако исследователи, изучающие предикторы развития ГПМ, сопоставляют применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов с высоким риском развития феномена [87].

Необходимо проведение крупных многоцентровых исследований, которые позволят применять рутинно в клинической практике блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. На сегодняшний день в

Российских национальных и Европейских рекомендациях по лечению пациентов с ИМпСТ рекомендуется использовать данную группу препаратов при ЧКВ в случае возникновения тромботических осложнений или высокого риска их развития (выраженный исходный внутрикоронарный тромбоз, феномен «no-reflow») [11, 96].

Таким образом, анализ литературы продемонстрировал, что накоплено большое количество знаний о роли микрососудистого повреждения при ИМпСТ. Тем не менее, совершенствование диагностических методик, создание комплексных визуализирующих технологий и появление новых терапевтических и интервенционных методов лечения открывают новые возможности в изучении различных аспектов микрососудистого повреждения миокарда. Так, применение МРТ у пациентов с ИМпСТ позволило значимо углубить наше понимание патогенеза, распространенности, влияния на прогноз пациентов, а также показало неоднородность микрососудистого повреждения. Безусловно, наличие МВО является общепризнанным предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМпСТ, однако до сих пор существует барьер в появлении рутинных терапевтических стратегий, которые позволили бы не только влиять на данный феномен, но и в идеале эффективно профилактировать его развитие. Дефицит знаний сохраняется относительно роли ГПМ у пациентов с ИМпСТ, дискуссионным остается вопрос, является ли ГПМ только «спутником» или причиной обширного повреждения миокарда. Выявление разных фенотипов микрососудистого повреждения предполагает разное клиническое течение заболевания и ставит перед исследователями и клиницистами еще больше вопросов. Возможно, понимание влияния каждого из фенотипов микрососудистого повреждения на прогноз пациентов приведет к созданию точного способа прогнозирования, а также персонифицированным подходам лечения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Протокол исследования

Проведенная работа представляет проспективное, открытое, одноцентровое, нерандомизированное, контролируемое исследование. За период с 03.2018 по 02.2019гг в исследование последовательно были включены 60 пациентов с острым первичным ИМпST, поступивших в блок интенсивной терапии (БИТ) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель отделения – д.м.н., проф. Рябов В.В.) в первые 12 часов от начала заболевания. Диагноз инфаркта миокарда был выставлен согласно национальным рекомендациям ESC по введению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST за 2017г: выявление нарастания и/или закономерной динамики уровня кардиомаркеров (сердечного тропонина I и КФК-MB) в сочетании хотя бы с одним из нижеперечисленных критериев: симптомы ишемии миокарда; диагностически значимая элевация сегмента ST в двух и более смежных отведениях по данным ЭКГ; появление патологического зубца Q; выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков гипо-/акинезии по данным ЭХО-КГ; выявление интракоронарного тромбоза по данным коронароангиографии или аутопсии [16].

Все пациенты перед включением подписывали информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, идентификационный номер исследования NCT03677466.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Добровольное информированное согласие.
2. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше.
3. Первичный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (согласно национальным рекомендациям ESC по введению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST за 2017 г).

4. Выполненная реперфузия ИСКА в сроки не позднее 12 часов от момента появления первых симптомов инфаркта миокарда.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Повторный инфаркт миокарда.
3. Выполнение ранее реваскуляризации коронарных артерий (ЧКВ или АКШ).
4. Нестабильная гемодинамика: отек легких, кардиогенный шок (Killip III, IV).
5. Атрио-вентрикулярная блокада II степени Мобиц 2 и III степени.
6. Аллергические реакции на введение контрастного вещества.
7. Наличие признаков активного кровотечения.
8. Установленный кардиостимулятор; ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха; большие металлические имплантаты; кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга.
9. Острые психические расстройства (соматогенный делирий).
10. Геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неясной этиологии.
11. Хроническая болезнь почек 4–5 стадии (СКФ < 30 мл/мин).
12. Ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев.
13. Подозрение на расслаивание аорты.
14. Внутреннее кровотечение в течение предшествующих 2-х недель.
15. Язвенная болезнь желудка или ДПК в фазе обострения.
16. Прием антикоагулянтов.
17. Тяжелые сопутствующие заболевания.

Включение пациентов происходило при их непосредственном поступлении в БИТ. Лабораторные, инструментальные методы исследования и проводимая терапия у данных пациентов осуществлялись согласно рекомендациям ESC по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017

года. Всем больным выполнялась экстренная реперфузия ИСКА. Для «открытия» коронарной артерии применялись два метода – первичное ЧКВ и фармако-инвазивная стратегия. Выбор стратегии реперфузии проводился на этапе СМП и согласно рекомендациям зависел от возможности транспортировки больного в первичный сосудистый центр в течение 120 минут с момента постановки диагноза ИМпСТ. При соблюдении указанного временного промежутка пациенту проводили первичное ЧКВ, при невозможности доставить пациента в течение 120 минут выполнялась тромболитическая терапия на этапе СМП с последующим выполнением либо экстренной ЧКВ, либо подготовленной ЧКВ в течение 2–24 часов.

Первичное ЧКВ было выполнено 21 пациенту. Остальным 39 пациентам, учитывая отсутствие противопоказаний и невозможность уложиться в рекомендованный временной промежуток, была проведена тромболитическая терапия на догоспитальном этапе. В качестве тромболитика использовали следующие препараты: стрептокиназу применяли у пяти пациентов (12,8%), альтеплазу вводили пятерым пациентам (12,8%) и тенектеплазу – 29 пациентам (74,4%). Выбор вводимого тромболитика зависел от оснащения бригады СМП. По решению врача скорой медицинской помощи стрептокиназу на догоспитальном этапе вводили внутривенно (в/в) двумя способами: инфузионно – в дозе 1500000 МЕ в течение 30–60 минут, разводя в 100–200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, либо болюсно – 750000 МЕ в течение 10 минут в/в, разводя в 20 мл хлорида натрия. Альтеплаза вводилась согласно инструкции по применению: 15 мг – в/в струйно, 50 мг – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с последующей инфузией 35 мг в течение 60 минут до достижения максимальной дозы 100 мг. Выбор дозы Тенектеплазы проводился в зависимости от массы тела: 6 мл (6 тыс. ЕД. или 30 мг) вводили при массе тела менее 60 кг, 7 мл (7 тыс. ЕД. или 35 мг) – при массе тела 60–70 кг, 8 мл (8 тыс. ЕД. или 40 мг) – при массе тела 70–80 кг, 9 мл (9 тыс. ЕД. или 45 мг) – при массе тела 80–90 кг, 1 мл (10 тыс. ЕД. или 50 мг) – при массе тела более 90 кг.

Через 90 мин после ТЛТ проводилась оценка косвенных признаков реперфузии миокарда по ЭКГ. Критериями эффективности тромболизиса являлись: уменьшение подъема сегмента ST $\geq 50\%$ в информативных отведениях в сравнении с ЭКГ до проведения ТЛТ. При отсутствии косвенных признаков реперфузии миокарда через 90 мин выполнялось экстренное (спасительное) ЧКВ, при наличии признаков реперфузии миокарда – отсроченное ЧКВ через 2–24 ч после ТЛТ.

Согласно рекомендациям по лечению ИМ всем больным назначалась стандартная медикаментозная терапия. На этапе скорой медицинской помощи пациенты получали двойную дезагрегантную терапию: ацетилсалициловую кислоту (АСК) в нагрузочной дозе 150–300 мг, нагрузочную дозу клопидогрела – 300 мг при выборе фармако-инвазивной стратегии и 600 мг – при первичном ЧКВ, либо нагрузочную дозу тикагрелора – 180 мг. Антикоагулянтная терапия проводилась НФГ в виде в/в болюса в дозе 60 Ед/кг при максимальной дозе 4000 Ед с последующим переходом в стационаре на в/в инфузионное ведение в дозировке 12 Ед/кг, максимально до 1000 Ед. Мониторирование эффективности НФГ проводилось по исследованию активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), целевыми показателями АЧТВ было достижение 50–70 сек. Контроль АЧТВ выполняли через 3, 6, 12 и 24 часа после введения НФГ. В стационаре все пациенты продолжали прием двойной дезагрегантной терапии: АСК 75 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки, либо тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), статины в индивидуальном порядке в соответствующих дозировках. Ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов были назначены 8 пациентам (3 пациентам – в связи с выявлением по КАГ синдрома no-reflow, 5 пациентам – учитывая наличие тромбоза ИСКА по КАГ). Диуретическая терапия назначалась в зависимости от наличия отеочного синдрома и стадии СН по Стражеско-Василенко в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

С целью исследования феноменов микрососудистого повреждения на вторые сутки после острого коронарного события, всем исследуемым проводилось МРТ сердца с контрастным усилением на томографе Toshiba Vantage Titan с индукцией магнитного поля 1,5 Т.

Помимо этого, нами проводился анализ биомеханики сердца с помощью стандартного протокола трансторакальной эхокардиографии на 7-е сутки после ИМ и через 3 месяца после острого коронарного события. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

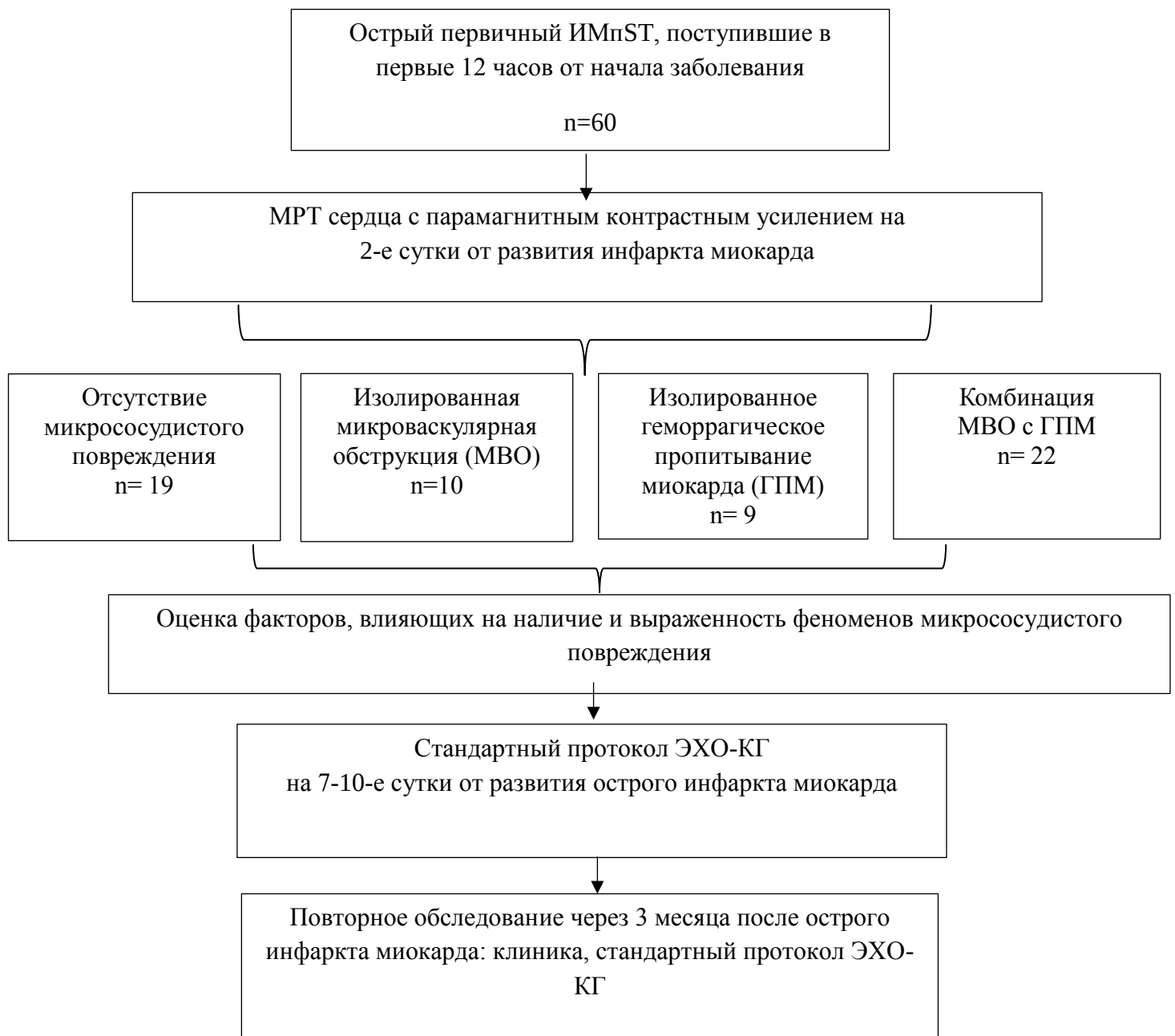


Рисунок 1. Дизайн исследования (ТЛТ – тромболитическая терапия; ДГЭ – догоспитальный этап).

2.2 Клиническая характеристика исследуемых больных

2.2.1 Клиническая характеристика всех исследуемых больных

Клинико-анамнестическая характеристика 60 пациентов, поступивших с первичным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и включенных в исследование, представлена в сводной Таблице 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов (N=60)

Показатели	Me (Q25;Q75)
Возраст (лет)	60 (54-66)
Мужской пол, n (%)	46 (76,7)
Женский пол, n (%)	14 (23,3)
ИМТ (кг/м ²)	27,5 (24,6-32,1)
Коронарный стаж: Отсутствует/до года/1–5 лет/более 5-ти лет	33/7/8/12
Факторы риска ИБС	
Гипертоническая болезнь (n, %)	53 (88,3)
Гиперхолестеринемия (n, %)	57 (95)
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	11 (18,3)
Ожирение (n, %)	20 (33,3)
Курение (n, %)	42 (70)
Отягощенный семейный анамнез (n, %)	33 (55)
Сопутствующие заболевания	
ХОБЛ (n, %)	5 (8,3)
ОНМК (n, %)	3 (5)
Онкологические процессы (n, %)	4 (6,6)
Локализация ИМ (n,%)	
Передний	33 (55)
Нижний	27 (45)
Первичное ЧКВ (n, %)	21 (35)
Фармако-инвазивная стратегия (n, %)	39 (65)
Время реперфузии, минуты	205 (153-270)
Q-ИМ (n, %)	43 (71,6)
Феномен no-reflow по данным КАГ, (n, %)	3 (8,3)
1-/2-/3-сосудистое поражение (n, %)	12 (20)/ 25 (41,7)/ 23 (38,3)
Распределение больных в зависимости от ИСКА	
ПНА	32 (53,4)
ПНА	20 (33,3)
ПКА	8 (13,3)

ОА	
GRACE (%)	2 (1-4)
CRUSADE (%)	6 (5-7,4)
Killip (n, %)	
I	46 (76,7)
II	14 (23,3)
САД при поступлении в БИТ	131 (113-153)
ДАД при поступлении в БИТ	77,5 (70-87)
ЧСС при поступлении в БИТ	78 (65-91)
СКФ (С-G) при поступлении	87,67 (73,9-98,7)
Осложнения ИМ	
Рецидив ИМ	2 (3,3)
Нарушения ритма сердца	30 (50)
Аневризма ЛЖ	7 (11,6)
Тромбоз ЛЖ	5 (8,3)
Лечение на госпитальном этапе	
АСК+Клопидогрел (n, %)	23 (38,3)
АСК+Тикогрелор (n, %)	37 (61,7)
иАПФ (n, %)	55 (91,7)
В-адреноблокаторы (n, %)	53 (88,3)
Статины (n, %)	60 (100)
Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов (n, %)	8 (13,3)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, БИТ – блок интенсивной терапии, АСК – ацетилсалициловая кислота.

В общей группе пациентов, включенных в исследование, преобладали мужчины - 76,7%. Средний возраст пациентов составил 60 (54-66) лет. Доля пациентов в возрасте 60 лет и старше равна 51,6%, а пациентов старше 75 лет – 8,3%.

Среди факторов риска ИБС наиболее часто встречались гиперхолестеринемия в 95% случаев, гипертоническая болезнь – 88,3% и курение – 70%. Стаж курение в среднем составил 40 (15-46) лет.

Пациенты были доставлены в БИТ ОНК в среднем через 5,3 часа от начала болевого синдрома. На момент поступления состояние включенных в исследование пациентов соответствовало средней степени тяжести. Среднее время реперфузии составило 205 (153-270) минут. Всем 60 пациентам была

выполнена КАГ. Практически всем больным проводилось стентирование ИСКА, кроме одного пациента из группы первичного ЧКВ, так как у него был выявлен пограничный стеноз 60%. По данным КАГ у всех пациентов был диагностирован ИМ 1 типа, согласно 4-му универсальному определению ИМ. При оценке по шкале Grace показатель внутригоспитальной летальности составил 2 (1-4) %.

Все пациенты получали медикаментозную терапию согласно рекомендациям по лечению ИМ. В добавление к АСК в большинстве случаев вторым антиагрегантом назначался Тикагрелор (61,7%). Статины: Аторвастатин или Розувастатин, были назначены всем пациентам в соответствующих дозировках в индивидуальном порядке.

Характеристика неблагоприятных событий представлена в Таблице 1. Обращает внимание отсутствие летальных исходов. Данный факт можно объяснить тем, что самые тяжелые больные - поздно поступившие, с нестабильной гемодинамикой или с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в исследование не включались.

2.2.2 Клиническая характеристика больных в зависимости от стратегии реперфузии

Клинико-anamнестические характеристики пациентов, включенных в исследование в зависимости от стратегии реперфузии представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Клинико-anamнестические данные пациентов с фармако-инвазивной стратегией и первичным ЧКВ

<i>Показатели</i>	<i>Фармако-инвазивный подход N=39 Me (Q25-Q75)</i>	<i>Первичное ЧКВ N=21 Me (Q25-Q75)</i>	<i>p</i>
Возраст (лет)	59 (54-65)	64 (55-69)	0,11
Мужской пол, n (%)	31 (79,5)	16 (76,2)	0,58
Женский пол, n (%)	8 (20,5)	5 (23,8)	0,58
ИМТ (кг/м ²)	26,7 (24,2-30)	28,5 (25,8-33,6)	0,08
<i>Факторы риска ИБС</i>			
Гипертоническая болезнь (n, %)	34 (87,2)	20 (95,2)	0,28
Гиперхолестеринемия	37 (94,8)	21 (100)	0,64

(n, %)			
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	6 (15,3)	5 (23,8)	0,28
Ожирение (n, %)	10 (25,6)	10 (47,6)	0,06
Курение (n, %)	32 (82)	10 (47,6)	0,002
Отягощенный семейный анамнез (n, %)	23 (58,9)	10 (47,6)	0,29
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
ХОБЛ (n, %)	4 (10,2)	1 (4,7)	0,41
ОНМК (n, %)	0	2 (9,5)	0,06
Онкологические процессы (n, %)	2 (5,1)	2 (9,5)	0,53
СКФ (С-G)	77,8 (70-88)	68 (58-83)	0,04
Локализация ИМ (n, %)			
Передний	19 (48,7)	14 (66,7)	0,11
Нижний	20 (51,3)	7 (33,3)	
Время боль-игла/боль-баллон, минуты	119 (71-180)	220 (147-375)	0,009
Время реперфузии, минуты	209 (156,5-260)	220 (147-375)	0,84
Q-ИМ (n, %)	29 (74,4)	14 (66,7)	0,52
Феномен no-reflow по данным КАГ, (n, %)	3 (7,6): 2 (5,1) - неэффективная ТЛТ; 1(2,6) – эффективная ТЛТ	0	0,2
Кровоток по TIMI ≤1 до ЧКВ n (%)	5 (12,8%)	10 (47,6%)	0,005
1-/2-/3-сосудистое поражение (n, %)	18/15/6	13/6/2	0,56
Распределение больных в зависимости от ИСКА			
ПНА	19 (48,7)	13 (61,9)	0,33
ПКА	16 (41)	5 (23,8)	0,19
ОА	4 (10,3)	3 (14,2)	0,69
GRACE (%)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,77
КФК-МВ ед/л	112 (59-247)	86 (34-166)	0,36

Тропонин-I нг/мл	23,6 (7,5-85,4)	19,03 (6,09-43)	0,46
Объем поврежденной ткани по МРТ (%)	17 (9-29)	17,5 (10-24)	0,97
Количество поврежденных сегментов по МТР (n)	6 (5-8)	6 (4-7)	0,27
ФВ %	60 (53-65)	58 (51-61)	0,48
Осложнения ОИМ			
Рецидив ИМ	0	2 (9,5)	0,05
Нарушения ритма сердца	19 (48,7)	11 (52,4)	0,86
Аневризма ЛЖ	3 (7,7)	4 (19)	0,07
Тромбоз ЛЖ	3 (7,6)	2 (9,5)	0,82

Примечание: *p* - уровень статистической значимости; *Me* (Q25-Q75) – медиана и межквартильный размах.

Статистически значимые различия между группами с применением фармако-инвазивного подхода и первичного ЧКВ были получены при сравнении временных промежутков: боль-игла и боль-баллон. Полученное различие является закономерным, так как выполнить ТЛТ можно в более короткие сроки на ДГЭ. Однако время введения тромболитика не соответствует достижению реперфузии КА, тогда как временной интервал боль-баллон четко характеризует время открытия КА. В связи с этим мы ввели понятие «время реперфузии» для ТЛТ, которое складывается из времени боль-игла и 60 минут. Учитывая, что реканализация окклюзированной ИСКА при ведении тромболитиков происходит приблизительно в течение 60-90 минут от момента ведения препарата.

По остальным демографическим, анамнестическим, клиническим показателям (возрасту, полу, факторам риска ИБС, локализации ИМ, степени поражения коронарного русла, сопутствующей патологии) группы были сопоставимы.

Для подтверждения сопоставимости пациентов в группах с разными реперфузионными стратегиями (ЧКВ и ФИС) по факторам предрасположенности была проведена псевдорандомизация пациентов по вмешательству с использованием метода отбора подобного методу вероятности (propensity score matching). Результаты псевдорандомизации показали более чем 80%-ную

сопоставимость интервенционных групп по следующим переменным: возраст, ИМТ, балл по шкале GRACE, ТАГ, уровень глюкозы, КФК, КФК-МВ, тропонин I, СРБ, СОЭ, СКФ, ожирение, ГБ, СД, терапия до ИМпСТ, наследственный анамнез (Рисунок 2).

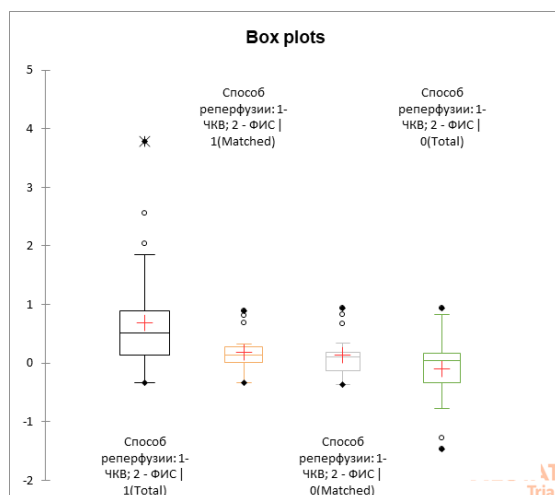


Рисунок 2. Сопоставимость пациентов по входящим клиничко-анамнестическим данным при ЧКВ и фармако-инвазивной стратегии

2.3 Методы клинических исследований

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение всего периода госпитализации и через 3 месяца после острого инфаркта миокарда. Средняя продолжительность нахождения пациентов в стационаре составила 8 (7 - 10) койко-дней. За время госпитализации клиническое течение ИМ оценивалось по данным опроса пациента, физикального осмотра, регистрации ЭКГ, ЭХО-КГ, рентгена ОГК, лабораторных показателей и по данным КАГ.

Проводилась оценка следующих клинических параметров:

1. Антропометрические показатели: пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ). Расчет ИМТ проводился по формуле: Кетле = масса тела (кг) разделить на рост, возведенный в квадрат (м).
2. Для оценки риска внутригоспитальной летальности и летальности в течение 6 месяцев после выписки использовалась шкала GRACE: <1% - низкий риск, 1-3% - средний риск, >3% - высокий риск.
3. Для оценки риска развития геморрагических осложнений использовался калькулятор CRUSADE.

4. Оценка функции почек проводилась с использованием формулы Кокрофта-Голта для расчета скорости клубочковой фильтрации:

$$\frac{[140 - \text{возраст в годах}] \times \text{вес тела(кг)} \times (10,05 \text{ для жен. или } 10,23 \text{ для муж.})}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$$

5. Тяжесть острой сердечной недостаточности определяли по классификации Killip: класс I - никаких клинических признаков СН; класс II - СН с наличием влажных хрипов в нижней половине легочных полей легких и/или ритмом галопом; класс III – отек легких; класс IV - кардиогенный шок.

6. Тяжесть хронической сердечной недостаточности оценивали по шкале New-York Heart Association (NYHA) при выписки пациентов из стационара и при повторном визите через 3 месяца от ИМ: I – ограничения физической активности отсутствуют; II – незначительное ограничение физической активности; III – явное ограничение физической активности; IV – невозможность выполнения любой физической активности, появление одышки в покое.

7. Диагноз повторного ИМ выставлялся при формировании нового очага некроза через 28 дней от первого коронарного события. Термин рецидив ИМ применялся в отношении острого ИМ, который развивался в течение 28 дней после первичного коронарного инцидента.

8. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у больных с появившимся новым неврологическим дефицитом, диагностированным неврологом;

9. Летальные исходы.

10. Развитие осложнений ИМ (нарушение ритма сердца, СН, аневризма сердца) определялось на основании общепринятых критериев.

Через 3 месяца пациенты повторно приглашались на контрольное обследование. Конечными точками были выбраны следующие события: смерть,

повторный ИМ и рецидив ИМ, нестабильная стенокардия, декомпенсация СН, II и более ФК СН по NYHA, сократительная функция ЛЖ: ФВ по ЭХО-КГ.

На визите 3 месяца осуществлялась оценка следующих данных:

1. Проводился стандартный сбор жалоб пациента с обращением особого внимания на наличие кровотечений, отеочного синдрома, синдрома одышки, стенокардии и нарушения сердечного ритма.

2. Проводился опрос и тест на определение толерантности к физической нагрузке – тест 6-минутной ходьбы, для определения ФК ХСН по NYHA. К I ФК ХСН (по NYHA) относили пациентов, прошедших за 6 минут расстояние от 426 до 550 м, ко II ФК ХСН - от 301 до 425 м, к III ФК ХСН - от 151 до 300 м и к IV ФК ХСН менее - 150 м.

3. Проводилась оценка количества плановых и в порядке скорой медицинской помощи госпитализаций в течение трех месяцев.

4. Проводилась оценка приверженности пациентов к назначенной медикаментозной терапии при выписки из стационара.

5. Проводился объективный осмотр (оценка АД, ЧСС, ЧДД, spO_2 , кожные покровы, наличие влажных хрипов в легких, набухание шейных вен, тоны сердца, наличие систолического шума на верхушке, асцит, отеки на нижних конечностях, гепатомегалия).

2.4 Методы исследования

2.4.1. Электрокардиография

Всем пациентам регистрировали ЭКГ при первом медицинском контакте на этапе СМП. Критериями острой окклюзии КА по ЭКГ считали новые подъемы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях $\geq 2,5$ мм у мужчин) ≥ 2 мм у мужчин ≥ 40 лет, или $\geq 1,5$ мм у женщин в отведениях V2 -V3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях (при отсутствии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Пациенты с полной БЛНПГ или полной БПНПГ, эквивалентными элевации сегмента ST, в исследование не включались. По первой записи ЭКГ проводилась количественная оценка подъёма сегмента ST в мм.

Пациентам группы фармако-инвазивной стратегии регистрацию ЭКГ проводили на 60-й и 90-й минутах после ведения тромболитического препарата с целью оценки косвенных признаков реперфузии миокарда (уменьшение подъема $ST \geq 50\%$ в информативных отведениях). Пациентам группы первичного ЧКВ запись ЭКГ проводили после вмешательства. Отсутствие снижения сегмента ST на $\geq 30\%$ после выполнения ЧКВ расценивалось как косвенный ЭКГ критерий реперфузионного повреждения [90].

В последующем всем пациентам проводили регистрацию ЭКГ на 2-е, на 3-и, 5-е сутки от начала заболевания и по требованию, а также через 3 месяца после выписки из стационара во время контрольного визита.

2.4.2. Коронароангиография

Ангиографическое исследование проводилось всем пациентам на ангиографическом комплексе «Coroscor» с использованием компьютерной системы АСОМ фирмы Siemens (Германия). Исследования проводились опытными интервенционными кардиологами отделения рентгенангиохирургических методов под руководством заведующего отделения, к.м.н. Баева А.Е. Пациентам группы фармако-инвазивной стратегии выполняли экстренное (спасительное) ЧКВ - при отсутствии косвенных признаков реперфузии миокарда через 60-90 мин после ведения тромболитика, при наличии признаков реперфузии миокарда – отсроченное ЧКВ через 2–24 ч после ТЛТ. В группе первичного ЧКВ – вмешательство выполнялось сразу при поступлении. Среднее время дверь-баллон составило 58,5 (45-102) минут.

Под местной инфильтрационной анестезией раствором Новокаина 0,5% пунктировали правую лучевую артерию и выполняли правую и левую селективную КАГ. В качестве контрастного вещества использовали Ксенетикс 350. Гемодинамически значимым стенозом КА являлся стеноз 50% и более для ствола левой КА (ЛКА), 75% и более для других КА. В зависимости от преобладающей артерии, участвующей в кровоснабжении миокарда, выделяли три типа кровоснабжения: левый, правый и сбалансированный. Также

учитывалось количество пораженных коронарных артерий, степень и локализацию поражения.

При наличии окклюзии или гемодинамического стеноза ИСКА выполнялась механическая реканализация, баллонная ангиопластика и затем стентирование артерии. Для стентирования ИСКА использовали следующие стенты с лекарственным покрытием: Калипсо, Xience Xpedition, Resolute Integrity, Resolute Onyx, Biomime, Endeavor Resolute RX, Promus Element. При определении тромбоза ИСКА или феномена no-reflow начинали инфузию ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Степень восстановления коронарного кровотока определяли по шкале TIMI:

- TIMI 0 – отсутствие антероградного кровотока;
- TIMI I – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии;
- TIMI II – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла;
- TIMI III – нормальный кровоток.

Феномен «no-reflow» диагностировали визуально вовремя ЧКВ по недостаточной миокардиальной перфузии (MBG 0-3) на фоне полностью восстановленного кровотока (TIMI 3). Миокардиальная микроциркуляция определялась в соответствии с общепринятой классификацией:

- MBG 0 – отсутствие перфузии миокарда;
- MBG 1 – перфузия регистрируется во время введения контраста, но немедленно исчезает после вымывания контраста из ствола коронарной артерии;
- MBG 2 – перфузия регистрируется во время введения контраста и на протяжении <3 сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола коронарной артерии;
- MBG 3 – перфузия регистрируется во время введения контраста и на протяжении > 3 сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола коронарной артерии, но успевает исчезнуть до нового введения контрастного вещества;

– MBG 4 – перфузия отмечается на протяжении достаточно длительного периода времени и не успевает полностью исчезнуть до нового введения контрастного вещества.

Феномену «no-reflow» соответствовала градация MBG 0.

2.4.3 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводили стандартные исследования биохимических и лабораторных показателей в клиничко-биохимической лаборатории НИИ Кардиологии (руководитель – к.м.н., в.н.с. Суслова Т.Е.).

Для оценки повреждения миокарда измеряли уровень КФК, КФК-МВ и сердечного тропонина-I. Активность КФК, КФК МВ определялась в Ед/л, тропонина I – в нг/л. За верхнюю границу нормы условно принимали 99 перцентиль от верхней границы нормы, в рамках нашей лаборатории для КФК – 183 Ед/л, КФК МВ – 25 Ед/л, тропонин I – 0,04 нг/л (пороговое значение для ОКС). Забор крови на биомаркеры повреждения миокарда осуществлялся при поступлении, через 6, 12, 24 часа с момента поступления. При анализе кардиомаркеров использовались значения КФК, КФК-МВ, тропонина I на их «пике» (12-24 часа от начала заболевания).

Функция почек оценивалась используя креатин, измерения которого проводились при поступлении, после выполнения ЧКВ и МРТ с контрастным усилением. Показатели креатинина оценивали в мкмоль/л, верхняя граница нормы расценивалась как 123,7 мкмоль/л.

Реакция воспаления оценивалась по показателям общего анализа крови (ОАК): лейкоцитам, лейкоцитарной формуле, тромбоцитам, СОЭ. Нормы, в рамках нашей лаборатории, для показателей ОАК приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Лабораторные нормы общего анализа крови

<i>Показатели</i>	<i>Нормы</i>
Лейкоциты	4,0-9,0 10^9 /л
Эритроциты	3,9-4,7 10^{12} /л
Гемоглобин	120-140 г/л
Гематокрит	0,36-0,42 л/л
Тромбоциты	180-350 10^9 Е/л

Лимфоциты	19-40 %
Моноциты	3-11 %; 0,09-0,6 10E ⁹ /л
Эозинофилы	1-5 %
Базофилы	0-1 %
Нейтрофилы	47-72 %
СОЭ	2-15 мм/ч

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов

2.4.4 Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением

На вторые сутки после острого коронарного события всем исследуемым проводилось МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением на томографе Toshiba Vantage Titan с индукцией магнитного поля 1,5 Т. МРТ выполнялось на основе базового кардиологического пакета Cardiac с получением изображений миокарда с синхронизацией с ЭКГ и дыханием.

Общее время исследования составляло 45–60 минут. МРТ сердца выполнялось в положении на спине, головой вперед, руки вдоль тела. Для охвата зоны интереса была использована поверхностная приемная 8-ти канальная катушка с высоким соотношением сигнал/шум и большим полем обзора. Локалайзер центрировался на область верхушечного толчка. Длительность задержки дыхания от 4 до 17 с, в зависимости от импульсной последовательности и частоты сердечных сокращений. Сканирование сердца выполнялось с задержкой дыхания на выдохе, благодаря чему уменьшались дыхательные артефакты без значительного удлинения времени исследования. Для оценки анатомии и функции сердца использовались следующие проекции: саггитальная 2-камерная проекция по короткой оси ЛЖ, 4-, 2-камерная проекции по длинной оси ЛЖ.

Для контрастного исследования был использован препарат на основе хелатов гадолиния (Гадовист из расчета 0,1–0,2 мл на 1 кг массы тела). Для анализа полученных изображений использовался программный пакет eFilm Workstation (Merge Healthcare Incorporated, Version 3.4.0 (Build 10), Канада).

Протокол МРТ сердца включал: стандартные импульсные последовательности (ИП TSE T2-взвешенная последовательность «темная кровь»,

T1-взвешенная последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани) – саггитальная 2-камерная проекция по короткой оси ЛЖ; динамические последовательности (ИП GRE-SSFP «светлая кровь») – в саггитальной 2-камерной проекции по короткой оси ЛЖ, по длинной оси в 2-, 4-камерной проекции; МРТ с отсроченным контрастированием через 8-15 минут после внутривенного введения контрастного препарата (ИП GRE IR с подбором времени инверсии) – саггитальная 2-камерная проекция по короткой оси ЛЖ, по длинной оси ЛЖ в 2-, 4-камерной проекции.

Острый инфаркт миокарда оценивали по следующим критериям:

1. Усиление интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях.
2. Отсроченное контрастирование миокарда ЛЖ в режиме «Inversion recovery». Ишемический тип контрастирования с различной степенью трансмуральности. Накопление контрастного препарата в сегментах миокарда, соответствующих бассейнам кровоснабжения коронарных артерий.
3. Аномалии движения стенок в SSFP- последовательности.

Весь анализ изображений проводился с использованием свободно доступного программного обеспечения Segment версии 2.2 R6589 (Release date 2018-09-27 <http://segment.heiberg.se>) [94]. Размер инфаркта определяли на изображениях с отсроченным контрастированием с помощью полуавтоматической обводки гиперинтенсивных областей (включая центральную гипоинтенсивную, если таковая имелаась) и выражали в процентах от массы ЛЖ. Определение бассейна инфаркт-связанной коронарной артерии также оценивалось по пораженным сегментам миокарда ЛЖ. К бассейну левой нисходящей коронарной артерии относятся сегменты: 1, 2, 7, 8, 13, 14, 17. К бассейну огибающей артерии: 5, 6, 11, 12, 16. Сегменты 3, 4, 9, 10, 15 относятся к зоне кровоснабжения правой коронарной артерии (Рисунок 3) [172].

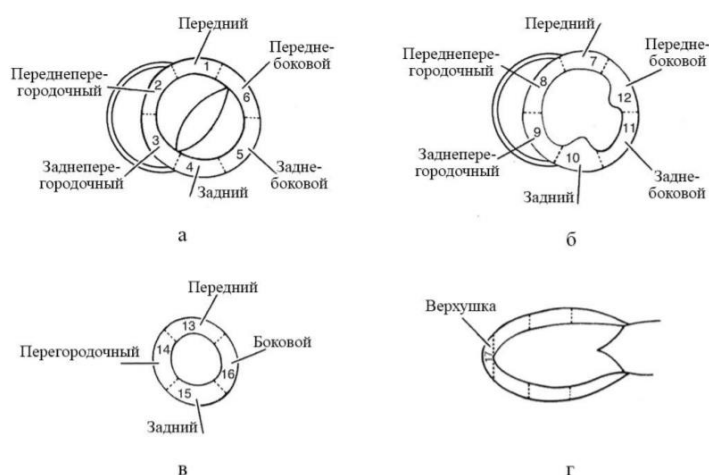


Рисунок 3. Классификация сегментов миокарда согласно Американской ассоциации сердца. Срез по короткой оси, сегменты: а – базальный, б – средний желудочковый, в – апикальный, г – вертикальный срез по длинной оси (двухкамерный).

Определение глубины (трансмуральности) поражения миокарда оценивалось по процентному отношению накопившегося контраста при отсроченном контрастировании (повреждённая ткань) к толщине стенки миокарда ЛЖ: от 1 до 24% толщины стенки (субэндокардиальное), от 25 до 49%, от 50 до 74%, от 75 до 100% (трансмуральное).

Отек миокарда выявляли как гиперинтенсивные участки миокарда в T2 взвешенном режиме (Рисунок 4).

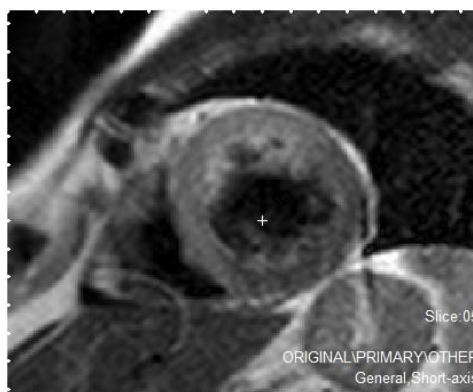
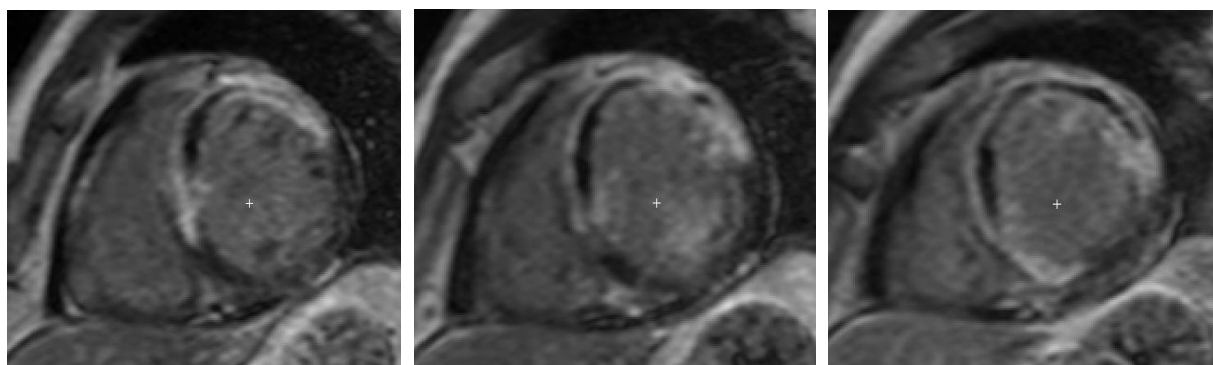


Рисунок 4. МРТ сердца, короткая ось среднего отдела ЛЖ. Гиперинтенсивные участки, соответствующие отеку миокарда.

Также определялась «область риска», которая рассчитывалась из площади поврежденного миокарда в совокупности с площадью отека.

Микрососудистое повреждение оценивалось по наличию и площади двух феноменов: геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ) и микроваскулярной обструкции (МВО). ГПМ визуализировалось как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме (Рисунок 5). МВО определялась как гипоинтенсивные участки МР-сигнала в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery» (Рисунок 6).

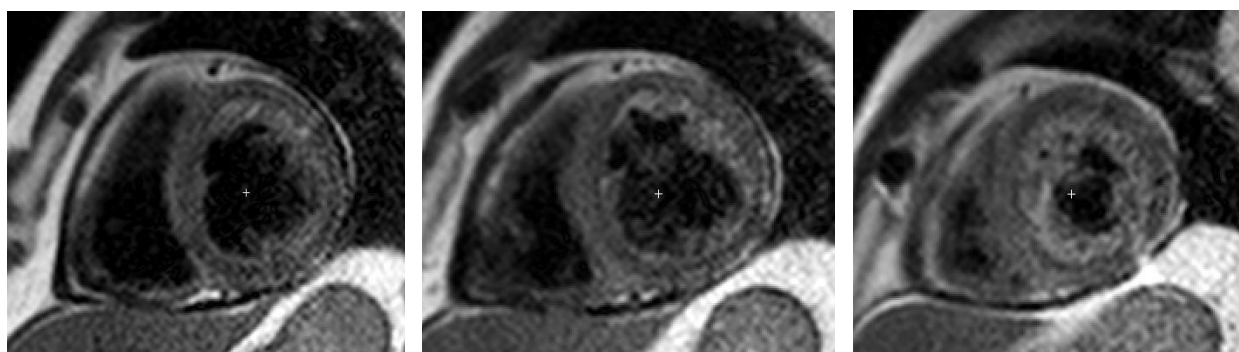


a

b

c

Рисунок 5. МРТ сердца, короткая ось базального, среднего и апикального (a,b,c) отделов ЛЖ. Гипоинтенсивные участки, соответствующие по-reflow, в проекции передне-перегородочной стенки ЛЖ (a,b,c) и ниже-боковой стенки (b,c) ЛЖ в режиме отсроченного контрастирования Inversion recovery.



a

b

c

Рисунок 6. МРТ сердца, короткая ось базального, среднего и апикального (a,b,c) отделов ЛЖ. Гипоинтенсивные участки, соответствующие феномену геморрагического пропитывания миокарда, в проекции передней стенки ЛЖ (a,b) и ниже-боковой стенки (b,c) левого желудочка в режиме T2-WI.

Гипоинтенсивные участки, характеризующие феномены геморрагического пропитывания или микроваскулярной обструкции, обводили линейно. Площадь

миокарда с наличием микрососудистого повреждения сопоставляли с общим объемом миокарда, переводилась в см³ и после выражалась в процентом отношении к ЛЖ.

1.4.5 Эхокардиография

ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5-4,6 MHz) и датчика 4VD (1,5 – 4MHz). Во время ЭхоКГ регистрировались ЭКГ с помощью автоматической системы Bosotron-2 (фирмы “Bosch+Sohn”, Германия). Измерение АД проводили перед каждым исследованием по методу Короткова. ЭхоКГ всем пациентам проводилось через 7 дней от развития острого инфаркта миокарда и через 3 месяца.

Сердце визуализировали из стандартных доступов: парастернального по длинной оси, парастернального по короткой оси на уровне аортального, митрального клапанов и на уровне папиллярных мышц, апикального – из 2-, 4-, 5-камерных позиций. Исследование включало последовательное сканирование сердца в двумерном (В-режиме), одномерном (М-режиме) и доплерографическом режимах. Все измерения производили в не менее чем в трех сердечных циклах, после чего полученные данные усреднялись. Информация о каждом исследовании сохранялась в памяти аппарата для последующей обработки в off-line режиме на станции EchoPac 113 (GE, Healthcare).

Протокол ЭхоКГ был основан на рекомендациях Американской и Европейской ассоциациях по эхокардиографии. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО и КДО), ФВ ЛЖ вычислялись с использованием метода Simpson из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер. Затем вычислялись показатели конечно систолического и диастолического индексов по стандартной формуле: КСО/BSA и КДО/BSA, где BSA – площадь поверхности тела. Учитывая изменения объемных показателей, проводилась оценка развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. При увеличении КСО

и/или КДО на 20% и более через 3 месяца после острого инфаркта миокарда ремоделирование ЛЖ расценивалось как неблагоприятное [14].

Показатели насосной функции сердца оценивали через измерение: ударного объема (УО), минутного объема кровообращения (МОК) и сердечного индекса (СИ). Ударный объем определяли доплерографически. МОК определяли по формуле $\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС}$. СИ оценивали по формуле: $\text{СИ} = \text{МОК}/S$, где S – площадь поверхности тела.

Индекс нарушения локальной сократимости рассчитывали по степени сократимости каждого из сегментов 18-ти сегментарной модели ЛЖ. За нормальную сократимость принимали 1 балл, гипокинезии соответствовало 2 балла, акинезии – 3 балла и дискинезии – 4 балла. Сумму баллов делили на общее количество исследуемых сегментов.

Диастолическая функция оценивалась по следующим показателям:

- индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) вычислялся с использованием метода Simpson из апикальной четырехкамерной позиции (в норме до 34 мл/м²);
- соотношению параметров трансмитрального кровотока: максимальная скорость быстрого (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, полученные в режиме импульсно–волновой доплер-эхокардиографии;
- ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e') оценивалась в режиме импульсно–волновой доплер-эхокардиографии в апикальной четырехкамерной позиции, на уровне межжелудочковой перегородки (МЖП) <7 см/сек и боковой стенки <10 см/сек. Значения, полученные при визуализации перегородки и боковой стенки, усредняли;
- соотношение трансмитрального потока быстрого наполнения ЛЖ (Е) к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца e' (в норме до 14);
- максимальная скорость трикуспидальной регургитации (в норме до 2,8 м/с).

Для диагностики тромбоза ЛЖ, уплотнения клапанов, жидкости в перикарде, гипертрофии ЛЖ, аномально расположенных хорд ЛЖ использовали общепринятые методические подходы и критерии.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился при помощи программ STATISTICA 13.0.5.17 (StatSoft, Dell, США) и GraphPad Prism 7.04 (GraphPad Software, США). Отсутствующие данные заполнялись по алгоритму k-средних. При описании групп пациентов (без феноменов микрососудистого повреждения миокарда, с изолированным ГПМ или МВО, с сочетанием ГПМ и МВО) в силу относительно малого объема выборки ($n=60$) и для исчерпывающего исключения несоответствий распределения значений в каких-либо переменных нормальному распределению применялись критерии непараметрической статистики - медиана, межквартильное и междецильное расстояние, минимальное и максимальное значения (Рисунок А - приложения, Таблица 1). Выпадающие значения (outliers) определялись по правилу трех сигм. Для расчета необходимого размера выборки (оценки мощности исследования) использовалось сравнение долей сочетания ГПМ и МВО и отсутствия микрососудистых повреждений миокарда с учетом количества пациентов, подвергшихся интервенции (ЧКВ или ФИС). Сопоставимость пациентов с разными реперфузионными стратегиями (ЧКВ и ФИС) определялась при помощи псевдорандомизации методом отбора подобного по вероятности (propensity score matching) с использованием оптимального алгоритма расчета дистанции Махаланобиса и порогом отсечения дистанции (caliper) в 0,25 стандартного отклонения от среднего.

Статистическая значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивались с помощью U критерия Mann-Whitney. Для определения значимости различий при множественном сравнении применялся критерий Kruskal-Wallis. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, F-критерия Фишера.

Кластеризация пациентов проводилась посредством дискриминантного анализа с расчетом дискриминирующего расстояния Махаланобиса и оценкой его статистической значимости. Корреляционный анализ в общей выборке и отдельно в каждой из указанных групп пациентов выполнялся с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена и построением тепловых карт. Ранжирование факторов риска развития феноменов микрососудистого повреждения миокарда по значимости выполнялось при помощи модуля скрининга предикторов программы Statistica и валидировалось путем внесения определяющих указанные феномены переменных в список предикторов.

Нейросети для персонифицированного прогнозирования феноменов микрососудистого повреждения миокарда разрабатывались с использованием автоматизированного скринингового модуля программы Statistica Automated Network Search и обучения многослойного перцептрона. При создании нейросетей общий массив данных разделялся на три подмассива (для обучения, тестирования и валидации нейросети) в отношении 70%/15%/15%. Кросс-валидация нейросетей проводилась посредством генерирования виртуальных выборок пациентов в облаке вероятностей переменных при помощи бутстрэппинга на четырех независимых виртуальных выборках. Удовлетворительным показателем прогнозирования считалось более 90% верно предсказанных при обучении, тестировании, валидации и кросс-валидации исходов. Визуализация алгоритмов решений проводилась при помощи деревьев классификации и регрессии (C&RT) с вычислением пороговых значений на каждом из узлов принятия решений. Разработка нейросетей осуществлялась под руководством заведующим лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», к.м.н. Кутихина А.Г. Статистически значимой считалась вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу p менее 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Распространенность феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Первым этапом исследования для всех 60 пациентов стала оценка распространенности микрососудистого повреждения миокарда. Общая распространенность феноменов МВО и/или ГПМ оценивалась по данным МРТ сердца с контрастированием, выполненным на вторые сутки после ИМ. Результаты МРТ показали широкую частоту встречаемости микрососудистого повреждения в целом, она составила 68,3% (n=41) (Рисунок 7). Далее мы оценили распространенность МВО и ГПМ отдельно.



Рисунок 7. Общая распространенность феноменов микрососудистого повреждения (изолированные феномены микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда и их комбинация) у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Так как феномен МВО можно оценить, применяя разные способы диагностики, анализ его частоты встречаемости проводился, используя два метода исследования: при выполнении КАГ при поступлении и МРТ сердца с контрастированием на 2-е сутки после ОИМ. Распространённость МВО (изолированного+сочетание МВО с ГПМ) по результатам МРТ была равна 53,3% случаев (32 пациента). МВО по данным КАГ выявлялась значительно реже - у 3 пациентов, что в процентном отношении к результатам МРТ составило 9,3%. Все случаи МВО, выявленные по КАГ, подтверждались по МРТ сердца (Рисунок 8). Наличие ГПМ оценивалось только с использованием МРТ. Его частота встречаемости составила 51,6% (n=31 пациент).



Рисунок 8. Распространенность феномена микроваскулярной обструкции по разным диагностическим методам при первичном ИМпСТ

Анализ соотношения между МВО и ГПМ продемонстрировал наличие гетерогенности повреждения микрососудистого русла, в связи с чем в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения мы разделили пациентов на 4 группы. В первую группу вошли 19 пациентов – 31,7%, у них микрососудистое повреждение отсутствовало. У пациентов второй группы в 16,7% случаев (n=10) встречался изолированный феномен МВО. У 9 пациентов в 15% случаев визуализировался изолированный феномен ГПМ. Четвертую группу составили больные с наличием сочетания МВО и ГПМ: 22 пациента – 36,6% (Рисунок 9).



Рисунок 9. Распространенность фенотипов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что, несмотря на выполнение своевременной реваскуляризации ИСКА и проведения оптимального медикаментозного лечения ИМпСТ у большей части пациентов развивается

микрососудистое повреждение. По результатам МРТ сердца с контрастированием распространенность микрососудистого повреждения составила 68,3%.

Данные КАГ в отношении визуализации микрососудистого повреждения напротив продемонстрировали низкую чувствительность. Важно отметить, что мы показали гетерогенность феноменов микрососудистого повреждения, которая представлена разными фенотипами: изолированной МВО, изолированным ГПМ и сочетанием ГПМ с МВО. Комбинация ГПМ и МВО является наиболее распространенным из фенотипов микрососудистого повреждения миокарда при первичном ИМпСТ и встречается у 36,6% пациентов.

3.2 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпСТ и феноменами микрососудистого повреждения миокарда

Принимая во внимание гетерогенность феноменов микрососудистого повреждения, рассмотрение клинических характеристик пациентов проводилось в начале для МВО и ГПМ в общем, а затем в зависимости от конкретного фенотипа: изолированной МВО, изолированного ГПМ и сочетания МВО с ГПМ.

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпСТ и феноменом микроваскулярной обструкции

У 32 (53,3%) из 60 включенных пациентов был визуализирован феномен МВО, их клиническая характеристика представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Исходные клиничко-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от наличия МВО

Показатели	Феномен МВО, n=32	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Пол (м/ж)	26/6	15/4	0,74
Возраст, лет	59 (54-66)	59 (49-66)	0,38
ИМТ, кг/м ²	27,7 (24,9-32,3)	26 (24-30)	0,28
GRACE, %	2 (1-3,5)	2 (1-3)	0,39
Класс Killip			
I	23 (71,8)	15 (78,9)	0,86
II	9 (28,2)	4 (21,1)	0,86
Локализация ИМ (n, %)			

Передний	20 (62,5)	10 (52,6)	0,6
Нижний	12 (37,5)	9 (47,4)	
Элевация сегмента ST, мм	3 (2-4)	2 (1,5-3)	0,07
Факторы риска ИБС			
Гипертоническая болезнь, n (%)	29 (90,6)	18 (94,7)	0,96
Гиперхолестеринемия, n (%)	31 (96,8)	18 (94,7)	0,42
Курение, n (%)	22 (68,7)	16 (84,2)	0,27
Наследственность, n (%)	16 (50)	14 (73,6)	0,25
Ожирение, n (%)	12 (37,5)	6 (31,5)	0,62
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8 (25)	2 (10,5)	0,29
АД, ЧСС при поступлении			
Систолическое, мм.рт.ст	130 (110-157)	132 (112-155)	0,52
Диастолическое, мм.рт.ст	78 (71-91)	79 (69-82)	0,16
ЧСС, уд/мин	78 (68-89)	67 (55-80)	0,10
Сопутствующая патология			
Онкологические процессы, n (%)	4 (12,5)	0	0,05
ХОБЛ, n (%)	3 (9,3)	1 (5,2)	0,86
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (6,25)	1 (5,2)	0,42

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Анализ клинических данных при поступлении не показал статистически значимых различий между пациентами с МВО и отсутствием микрососудистого повреждения. Пациенты были сопоставимы по гендерному соотношению, возрасту, ИМТ, риску по шкале GRACE, классу ЛЖ недостаточности, наличию факторов риска ИБС и АД, ЧСС. Отмечалась тенденция к более выраженному повышению сегмента ST в группе с феноменом МВО (3мм (2-4) vs 2мм (1,5-3), $p=0,07$). Несколько чаще МВО развивалась при переднем ИМ, однако без статистической значимости.

Изучение сопутствующей патологии выявило наличие тенденции к более частому развитию феномена МВО у пациентов с наличием онкологического процесса ($p=0,05$) (Таблица 1). При этом в структуре поставленных диагнозов

были: рак предстательной железы у двоих пациентов, рак молочной железы (после оперативного вмешательства и химиотерапия), а также у одной пациентки за период госпитализации был выявлен рак желудка. Принимая во внимание небольшую выборку, данный факт требует дальнейших исследований.

Сравнения лабораторных показателей между группой пациентов с наличием МВО и отсутствием микрососудистого повреждения представлены в Таблицах 2, 3.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей общего анализа крови в динамике в зависимости от наличия феномена МВО у пациентов с ИМпST.

Показатели	Феномен МВО n=32	Отсутствие феномена МВО n=19	p
Общий анализ крови			
При поступлении			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,6 (7,9-13,1)	9,1 (8,3-10,3)	0,17
Нейтрофилы, %	66 (58,4-77)	56,5 (50,5-63,5)	0,02
Лимфоциты, %	19,1 (12,3-24,8)	23,3 (17,3-34)	0,07
Моноциты, %	3,8 (3,3-5,5)	4,3 (3,6-4,5)	0,63
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	233 (199-275)	218 (192-228)	0,25
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,83 (4,55-5,03)	4,48 (4,31-4,85)	0,07
Седьмые сутки после ОИМ			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,5 (5,7-8,9)	7,5 (6,1-8,8)	0,9
Нейтрофилы, %	47,9 (45,3-51)	50 (44,4-56,9)	0,47
Лимфоциты, %	32,1 (29,3-39,4)	33,1 (30,9-39,7)	0,66
Моноциты, %	12,3 (10,1-14)	12,7 (10,4-13,9)	0,97
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	243 (207-278)	254 (213-277)	0,71
СОЭ, мм/ч	17 (10-23)	10 (6-12)	0,02

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

При изучении лабораторных параметров отмечено, что у пациентов с МВО при поступлении наблюдался более выраженный лейкоцитоз со смещением лейкоцитарной формулы влево: статически значимо выше был уровень сегментоядерных нейтрофилов и снижен уровень лимфоцитов (Таблица 2). Помимо этого, определялась тенденция к более высокому содержанию

эритроцитов, что может служить косвенным признаком либо гемоконцентрации, либо наличия хронической гипоксии. Нужно заметить, что все различия в лабораторных показателях нивелировались к седьмому дню после индексного коронарного события. Однако сохранялось расхождение при сравнении СОЭ: так в группе с МВО значения были статистически выше, что свидетельствует в пользу более выраженного асептического воспаления.

Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови продемонстрировал закономерные различия по уровню маркеров некроза миокарда: КФК, КФК-МВ, тропонин-I (их пиковые значения), они были значимо выше при наличии МВО (Таблица 3). Также группы отличались и по уровню гликемии при поступлении, более высокие показатели глюкозы наблюдались у пациентов с МВО. Стоит отметить, что СРБ и РФМК также были выше в группе феномена МВО, что подтверждает более выраженную реакцию воспаления в миокарде.

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови и коагулограммы в зависимости от наличия феномена МВО у пациентов с ИМпST

Показатели	Феномен МВО n=32	Отсутствие феномена МВО n=19	p
Биохимический анализ крови			
Глюкоза ммоль/л	9,4 (7,9-11,7)	6,9 (6,1-9,1)	0,001
КФК, Ед/л	993 (533-3288)	390 (262-902)	0,005
КФК-МВ, Ед/л	139 (74-351)	60 (25-77)	0,001
Тропонин-I, нг/мл	43,03 (15,2-96,8)	4,66 (2,2-34,7)	0,0001
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,3-5,8)	5,02 (4,2-6,0)	0,8
Креатинин перед ЧКВ, мкмоль/л	92 (85,5-103)	90 (75-98)	0,24
СРБ, мг/л	23,2 (5,2-72)	4,6 (2,9-12,7)	0,05
Коагулограмма			
РФМК при поступлении	5,5 (4,0-9,0)	4 (3,5-4,5)	0,009
РФМК на 7-е сутки после ОИМ	11 (6,5-13)	6,5 (4,5-10)	0,08

Примечание: КФК – креатинфосфокиназа, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СРБ – С реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Анализ ранних постинфарктных осложнений госпитального периода отражен в Таблице 4.

Таблица 4. - Структура госпитальных осложнений у обследованных пациентов в зависимости от наличия МВО при первичном ИМпСТ.

Показатели	Феномен МВО, n=32	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Аневризма ЛЖ, n (%)	10 (31,2)	0	0,007
Тромбоз ЛЖ, n (%)	5 (15,6)	0	0,1
Нарушения сердечного ритма, n (%)	16 (50)	9 (47,3)	0,93
Рецидив ИМ, n (%)	2 (6,2)	0	0,42
Степень по NYHA, n (%)			
I	12 (37,5)	10 (52,6)	0,64
II	17 (53,1)	8 (42,1)	
III	3 (9,4)	1 (5,3)	
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко, n (%)			
I	28 (87,5)	17 (89,5)	0,95
IIA	3 (9,4)	2 (10,5)	
IIIB	1 (3,1)	-	

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, МВО – микроваскулярная обструкция, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Из перечисленных осложнений наиболее часто и с сопоставимой частотой регистрировались нарушения сердечного ритма. Стоит отметить, что тромбоз ЛЖ и рецидив ИМ развивались только у пациентов с наличием МВО, а относительно аневризм ЛЖ показано статически значимое различие. Приведённая таблица наглядно демонстрирует худший прогноз при наличии МВО у пациентов с ИМпСТ.

Оценивая тяжесть течения ХСН, перед выпиской пациентам проводился ТШХ, по результатам которого устанавливался класс ХСН по NYHA. Несмотря на то, что сравнение групп, используя данный параметр, не показало значимых различий, в группе с МВО чаще наблюдались пациенты со II-III функциональным классом по NYHA.

3.2.1.1 Клинико-лабораторные ассоциации с размером микроваскулярной обструкции у пациентов с первичным ИМпST

Помимо самого факта наличия МВО мы оценили наличие взаимосвязей между ее размером и клинико-лабораторными показателями включенных пациентов. Площадь МВО, выраженная в процентном отношении к площади ЛЖ, составила 1% [0,9-3%]. Сравнение размера МВО в зависимости от фенотипа не показало статистически значимых различий: 1% [0,8-3%] при изолированной МВО и 1,5% [0,7-6,3%] при сочетании МВО с ГПМ. Однако наблюдалась тенденция к большему размеру МВО при его сочетании с ГПМ.

Корреляционный анализ показал умеренные прямые зависимости между размером МВО и выраженностью элевации сегмента ST, уровнем гликемии при поступлении, повышением маркеров некроза миокарда, СРБ, РФМК при поступлении, количеством эритроцитов и нейтрофилов при поступлении (Таблица 5). Также была продемонстрирована отрицательная умеренная корреляция между размером МВО и количеством лимфоцитов на момент поступления пациентов.

Таблица 5. Корреляционные связи между размером МВО по данным МРТ сердца с контрастированием и клинико-лабораторными показателями пациентов с первичным ИМпST.

Оцениваемые параметры	Коэффициент Спирмена, R	Уровень значимости, p
Выраженность элевации ST при поступлении, мм	0,309	0,02
Глюкоза, ммоль/л	0,37	0,004
КФК, Ед/л	0,48	0,0001
КФК-МВ, Ед/л	0,54	0,00001
Тропонин-I, нг/мл	0,52	0,00002
СРБ, мг/мл	0,42	0,02
РФМК при поступлении	0,31	0,02
Эритроциты при поступлении	0,29	0,02
Лимфоциты при поступлении, %	-0,42	0,001
Нейтрофилы при поступлении, %	0,39	0,002

Примечание: КФК – креатинфосфокиназа, СРБ – С реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Показано, что размер МВО коррелировал с развитием тромбоза ЛЖ ($p=0,008$) и аневризмой ЛЖ ($p=0,0001$). Рисунок 10а, b.

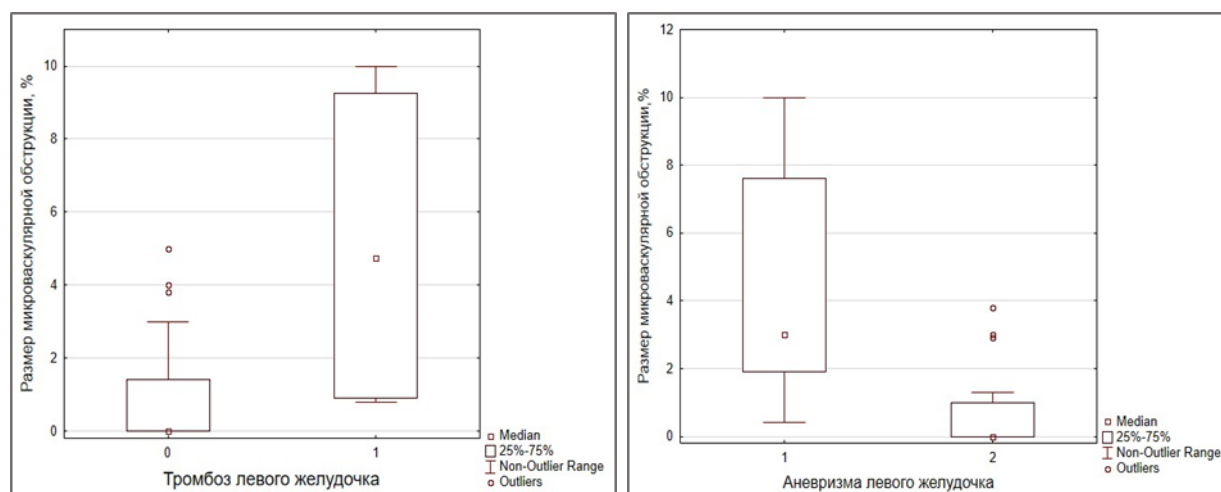


Рисунок 10а, 10b. Развитие постинфарктных осложнений: тромбоз и аневризма ЛЖ у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от размера МВО. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

3.2.1.2 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпСТ и изолированным феноменом микроваскулярной обструкции

Учитывая гетерогенность микроваскулярной обструкции, интерес представляло изучить клинические характеристики пациентов, разделив их на группы изолированной МВО и ее комбинации с ГПМ. Изолированная МВО встречалась у пациентов с первичным ИМпСТ реже, чем комбинация с ГПМ: 10 пациентов (16,7%) против 22 пациентов (36,6%) соответственно.

Клинико-анамнестические и лабораторные показатели фенотипа изолированной МВО во многом были сопоставимы с общими данными, представленными при анализе МВО в целом. Характеристика группы изолированной МВО продемонстрирована в Таблице 6. Анализ клинических характеристик сочетания МВО с ГПМ вынесен отдельно в раздел 3.2.3.

Таблица 6. Исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от наличия изолированной МВО.

Показатели	Изолированная МВО, n=10	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Пол (м/ж)	8/2	15/4	0,74
Возраст, лет	63 (59-67)	59 (49-66)	0,33
ИМТ, кг/м ²	34,6 (27,3-36,3)	26 (24-30)	0,01

GRACE, %	3 (1-5)	2 (1-3)	0,47
Класс Killip			
I	7 (70)	15 (78,9)	0,87
II	3 (30)	4 (21,1)	0,87
Локализация ИМ (п, %)			
Передний	4 (40)	10 (52,6)	0,35
Нижний	6 (60)	9 (47,4)	
Элевация сегмента ST, мм	2,5 (2-3)	2 (1,5-3)	0,35
Факторы риска ИБС			
Гипертоническая болезнь, п (%)	8 (80)	18 (94,7)	0,99
Гиперхолестеринемия, п (%)	9 (90)	18 (94,7)	0,42
Курение, п (%)	5 (50)	16 (84,2)	0,27
Наследственность, п (%)	4 (40)	14 (73,6)	0,39
Ожирение, п (%)	6 (60)	6 (31,5)	0,06
Сахарный диабет 2 типа, п (%)	2 (20)	2 (10,5)	0,37
АД, ЧСС при поступлении			
Систолическое, мм.рт.ст	145 (123-180)	132 (112-155)	0,44
Диастолическое, мм.рт.ст	100 (75-114)	79 (69-82)	0,08
ЧСС, уд/мин	82 (78-92)	67 (55-80)	0,13
Сопутствующая патология			
Онкологические процессы, п (%)	3 (30)	0	0,05
ХОБЛ, п (%)	3 (30)	1 (5,2)	0,86
ОНМК в анамнезе, п (%)	2 (20)	1 (5,2)	0,43
Госпитальные осложнения			
Аневризма ЛЖ, п (%)	2 (20)	0	0,86
Тромбоз ЛЖ, п (%)	1 (10)	0	0,19
Нарушения сердечного ритма, п (%)	3 (30)	9 (47,3)	0,74
Степень по NYHA, п (%)			
I	2 (20)	10 (52,6)	0,39
II	5 (50)	8 (42,1)	
III	3 (30)	1 (5,3)	
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко, п (%)			
I	8 (80)	17 (89,5)	0,52
IIA	1 (10)	2 (10,5)	
IIIB	1 (10)	-	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛЖ – левый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Группы с изолированной МВО и отсутствием микрососудистого повреждения показали сопоставимость по оцениваемым параметрам. Различия между группами наблюдались по ИМТ и ожирению, а также по частоте онкологических процессов. Так, у пациентов с изолированным феноменом МВО в отличие от группы с отсутствием микрососудистого повреждения значимо выше был ИМТ (34,6 (27,3-36,3) vs 26 (23,2-32,1), $p=0,01$). Конечно необходимо учитывать небольшое количество пациентов в исследуемой группе, однако 6 пациентов из 10 имели ожирение: у двух (20%) – 1-й степени и у четырех (40%) 2-й степени. Элевация сегмента ST при изолированной МВО не отличалась от группы с отсутствием микрососудистого повреждения. При оценке сопутствующей патологии сохранялась ассоциация изолированной МВО с онкологическими процессами. Оценка развития госпитальных осложнений при изолированной МВО показала более частую встречаемость аневризмы и тромбоза ЛЖ, однако без статистической значимости.

Изучение лабораторных показателей при наличии изолированного феномена МВО продемонстрировало менее выраженную ассоциацию с маркерами воспаления, чем группа с МВО в целом. При изолированной МВО отмечались более высокие цифры СОЭ, СРБ и лейкоцитов при поступлении. Маркеры повреждения также были статистически значимо выше при изолированной МВО (Таблица 7).

Таблица 7. Сравнительный анализ лабораторных показателей в зависимости от наличия изолированной МВО у пациентов с ИМпST.

Показатели	Феномен изолированного МВО n=10	Отсутствие феномена МВО n=19	p
Общий анализ крови При поступлении			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,2 (9,2-15,7)	9,1 (8,3-10,3)	0,07

Нейтрофилы, %	65,5 (63,0-66,2)	56,5 (50,5-63,5)	0,02
Лимфоциты, %	19,6 (19,1-25,3)	23,3 (17,3-34)	0,33
Моноциты, %	3,9 (3,5-4,6)	4,3 (3,6-4,5)	0,62
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	216 (197-275)	218 (192-228)	0,81
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,83 (4,65-4,92)	4,48 (4,31-4,85)	0,04
<i>Седьмые сутки после ОИМ</i>			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,15 (6,4-9,85)	7,5 (6,1-8,8)	0,44
Нейтрофилы, %	48,7 (47,9-49,6)	50 (44,4-56,9)	0,49
Лимфоциты, %	31,1 (30,8-38,9)	33,1 (30,9-39,7)	0,39
Моноциты, %	11,3 (7,6-13,7)	12,7 (10,4-13,9)	0,79
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	245 (199-280)	254 (213-277)	0,71
СОЭ, мм/ч	16,5 (7-28)	10 (6-12)	0,4
<i>Биохимический анализ крови</i>			
Глюкоза, ммоль/л	9,4 (8,5-10,8)	6,9 (6,1-9,1)	0,01
КФК, Ед/л	993 (599-1873)	390 (262-902)	0,04
КФК-МВ, Ед/л	121 (92-166)	60 (25-77)	0,01
Тропонин-I, нг/мл	25,5 (15,2-87,8)	2,4 (1,08-25,4)	0,02
Холестерин, ммоль/л	4,9 (4,2-5,5)	5,02 (4,2-6,0)	0,8
Креатинин перед ЧКВ, мкмоль/л	93 (85-99)	90 (75-98)	0,78
СРБ, мг/л	59,8 (9,1-75,9)	4,6 (2,9-12,7)	0,04
<i>Коагулограмма</i>			
РФМК при поступлении	7,5 (3,5-9,0)	4 (3,5-4,5)	0,12
РФМК на 7-е сутки после ОИМ	11 (7,5-12)	6,5 (4,5-10)	0,41

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, КФК – креатинфосфокиназа, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СРБ – С реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Таким образом, продемонстрировано статистически значимое повышение кардиоспецифических маркеров (КФК, КФК-МВ, тропонин-I) и уровня глюкозы крови при поступлении у пациентов с наличием обоих фенотипов МВО в сравнении с пациентами с отсутствием микрососудистого повреждения. Кроме того, присутствие МВО значимо повышало частоту развития внутригоспитальных осложнений после ИМ, особенно формирование аневризмы ЛЖ и тромбоза ЛЖ. Маркеры воспалительной реакции также были значимо выше при наличии МВО.

Показано, что наибольшие различия между группами наблюдались на момент поступления. Оценка лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ и СРБ при фенотипе изолированной МВО показала менее выраженные ассоциации.

Анализ корреляций между размером МВО и представленными параметрами показал, что чем больше размер МВО, тем выше уровни кардиоспецифических ферментов, гликемии на момент поступления, а также воспалительных маркеров при поступлении. Помимо этого, обнаружена взаимосвязь между выраженностью элевации сегмента ST и размером МВО. Важным является тот факт, что чем больше размер МВО, тем более вероятно, что течение ИМ осложнится развитием тромбоза или аневризмы ЛЖ.

3.2.2 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпST и феноменом геморрагического пропитывания миокарда

Феномен ГПМ визуализировался у 31 пациента (51,6%) с первичным ИМпST. Клиническая характеристика пациентов с наличием ГПМ в сравнении с пациентами, у которых микрососудистого повреждение отсутствовало, представлена в Таблице 8.

Таблица 8. Исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от наличия ГПМ

Показатели	Феномен ГПМ n=31	Отсутствие микрососудистого повреждения n=19	p
Пол (м/ж)	23/8	15/4	0,79
Возраст, лет	60 (55-68)	59 (49-66)	0,27
ИМТ, кг/м ²	27,4 (24,2-31)	26 (24-30)	0,2
GRACE, %	2 (1-4)	2 (1-3)	0,31
Класс Killip			
I	24 (77,4)	15 (78,9)	0,42
II	7 (22,6)	4 (21,1)	0,42
Локализация ИМ (n, %)			
Передний	20 (64,5)	10 (52,6)	0,2
Нижний	11 (35,5)	9 (47,4)	
Элевация сегмента ST, мм	3 (2-4)	2 (1,5-3)	0,02
Факторы риска ИБС			
Гипертоническая болезнь,	28 (90,3)	18 (94,7)	0,34

п (%)			
Гиперхолестеринемия, п (%)	30 (96,7)	18 (94,7)	0,96
Курение, п (%)	22 (70,9)	16 (84,2)	0,33
Наследственность, п (%)	16 (51,6)	14 (73,6)	0,49
Ожирение, п (%)	9 (29)	6 (31,5)	0,4
Сахарный диабет 2 типа, п (%)	9 (29)	2 (10,5)	0,24
<i>АД, ЧСС при поступлении</i>			
Систолическое, мм.рт.ст	119 (113-146)	132 (112-155)	0,47
Диастолическое, мм.рт.ст	76 (72-89)	79 (69-82)	0,42
ЧСС, уд/мин	86 (63-91)	67 (55-80)	0,32
<i>Сопутствующая патология</i>			
Онкологические процессы, п (%)	1 (3,2)	0	0,26
ХОБЛ, п (%)	3 (9,6)	1 (10)	0,69
ОНМК в анамнезе, п (%)	1 (3,2)	1 (10)	0,96

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Оценка основных клинико-анамнестических показателей на момент поступления продемонстрировала сопоставимость групп с наличием феномена ГПМ и отсутствием микрососудистого повреждения. Единственное различие между группами было связано с выраженностью повышения сегмента ST - в группе с ГПМ элевация ST при поступлении была значимо выше.

Сравнительный анализ лабораторных показателей представлен в Таблице 10. Параметры общего анализа крови между группами не различались. При оценке биохимических показателей, аналогично феномену МВО, в группе с ГПМ выявлено повышение пиковых значений маркеров некроза миокарда (КФК-МВ и тропонина-I) значимо выше, чем при отсутствии микрососудистого повреждения. Показатели гликемии при поступлении так же были значимо выше при наличии ГПМ.

Таблица 9. Сравнительный анализ лабораторных показателей в зависимости от наличия феномена ГПМ у пациентов с ИМпST

Показатели	Феномен ГПМ, n=31	Отсутствие микрососудистого повреждения,	p
------------	-------------------	--	---

		n=19	
Общий анализ крови			
При поступлении			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,3 (7,5-12,9)	9,1 (8,3-10,3)	0,28
Нейтрофилы, %	65,7 (57,4-76,3)	56,5 (50,5-63,5)	0,55
Лимфоциты, %	18,3 (13-23,9)	23,3 (17,3-34)	0,82
Моноциты, %	3,8 (3,25-5,3)	4,3 (3,6-4,5)	0,92
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	222 (203-259)	218 (192-228)	0,97
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,73 (4,43-5,08)	4,48 (4,31-4,85)	0,36
Общий анализ крови			
Седьмые сутки после ОИМ			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,75 (5,4-8,5)	7,5 (6,1-8,8)	0,24
Нейтрофилы, %	49,3 (43,1-55,2)	50 (44,4-56,9)	0,95
Лимфоциты, %	31,6 (25,4-40,4)	33,1 (30,9-39,7)	0,54
Моноциты, %	11,9 (10,5-13)	12,7 (10,4-13,9)	0,67
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	233 (212-283)	254 (213-277)	0,96
СОЭ, мм/ч	16 (10-22)	10 (6-12)	0,82
Биохимический анализ крови			
Глюкоза ммоль/л	8,6 (7,8-11,4)	6,9 (6,1-9,1)	0,03
КФК, Ед/л	922 (411-4288)	390 (262-902)	0,67
КФК-МВ, Ед/л	127,5 (42,5-284)	60 (25-77)	0,08
Тропонин-I, нг/мл	32,1 (14,9-95,2)	4,66 (2,2-34,7)	0,006
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,3-6,4)	5,02 (4,2-6,0)	0,34
Креатинин перед ЧКВ, мкмоль/л	89,5 (81-104)	89 (83-95)	0,86
СРБ, мг/л	23,2 (3,9-55,6)	4,6 (2,9-12,7)	0,41
Коагулограмма			
РФМК при поступлении	5 (4-7,5)	4 (3,5-4,5)	0,66
РФМК на 7-е сутки после ОИМ	9,5 (6,5-12)	6,5 (4,5-10)	0,64

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, КФК – креатинфосфокиназа, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СРБ – С реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Анализ развития госпитальных осложнений представлен в Таблице 10. У пациентов с ГПМ отмечалось развитие аневризм ЛЖ значительно чаще, чем при отсутствии микрососудистого повреждения. Результаты относительно развития

ранних постинфарктных осложнений сходны с полученными данным при оценке влияния МВО. Оценивая класс СН по NYHA, отмечается преобладание второго ФК у пациентов с ГПМ. Тогда как при отсутствии микрососудистого повреждения пациенты к концу госпитализации лучше переносили физическую нагрузку и их ФК в большей степени соответствовал I, однако без статистической значимости (Таблица 10).

Таблица 10. Структура госпитальных осложнений у обследованных пациентов в зависимости от наличия ГПМ при первичном ИМпСТ

Показатели	Феномен ГПМ, n=31	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Аневризма ЛЖ, n (%)	8 (25,8)	0	0,04
Тромбоз ЛЖ, n (%)	4 (12,9)	0	0,18
Нарушения сердечного ритма, n (%)	17 (54,8)	9 (47,3)	0,43
Рецидив ИМ, n (%)	2 (6,2)	0	0,16
Степень по NYHA, n (%)			
I	11 (35,5)	10 (52,6)	0,49
II	18 (58)	8 (42,1)	
III	2 (6,5)	1 (5,3)	
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко, n (%)			
I	27 (87,1)	17 (89,5)	0,37
IIA	4 (12,9)	2 (10,5)	
IIIB	-	-	

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, МВО – микроваскулярная обструкция, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

3.2.2.1 Клинико-лабораторные ассоциации с размером геморрагического пропитывания у пациентов с первичным ИМпСТ

Количественная оценка ГПМ у пациентов с первичным ИМпСТ продемонстрировала, что размер феномена ГПМ по отношению к площади ЛЖ составил 1% [1-3%]. Принимая во внимание, что аналогично МВО, феномен ГПМ включает в себя два фенотипа: изолированного ГПМ и его сочетания с МВО, мы провели их сравнение с учетом размера. Выраженность ГПМ была несколько больше в комбинации с МВО, однако без статистической значимости (1% [0,7-1] vs 1 %[1-3,3]).

С помощью корреляционного анализа продемонстрированы умеренные прямые зависимости между пиковыми значениями КФК-МВ, тропонина-I, гликемии при поступлении и размером ГПМ у пациентов с первичным ИМпST. Остальные параметры не показали наличие корреляций (Таблица 11).

Таблица 11. Корреляционные связи между площадью повреждением размером ГПМ по данным МРТ сердца с контрастированием и клинико-лабораторными показателями пациентов с первичным ИМпST

Оцениваемые параметры	Коэффициент Спирмена, R	Уровень значимости, p
Выраженность элевации ST при поступлении, мм	0,22	0,11
Глюкоза, ммоль/л	0,31	0,02
КФК, Ед/л	0,11	0,38
КФК-МВ, Ед/л	0,16	0,22
Тропонин-I, нг/мл	0,29	0,02
СРБ, мг/мл	0,03	0,85
РФМК при поступлении	0,31	0,02
Лейкоциты при поступлении	0,008	0,95
Лимфоциты при поступлении, %	-0,21	0,11
Нейтрофилы при поступлении, %	0,21	0,11

Примечание: КФК – креатинфосфокиназа, СРБ – С реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Не отмечено наличия корреляций между размером ГПМ и развитием ранних постинфарктных осложнений. Стоит отметить, что несмотря на статистически более частое развитие аневризм ЛЖ при наличии ГПМ, ассоциации ее развития с размером ГПМ не получено (Рисунок 11а, б).

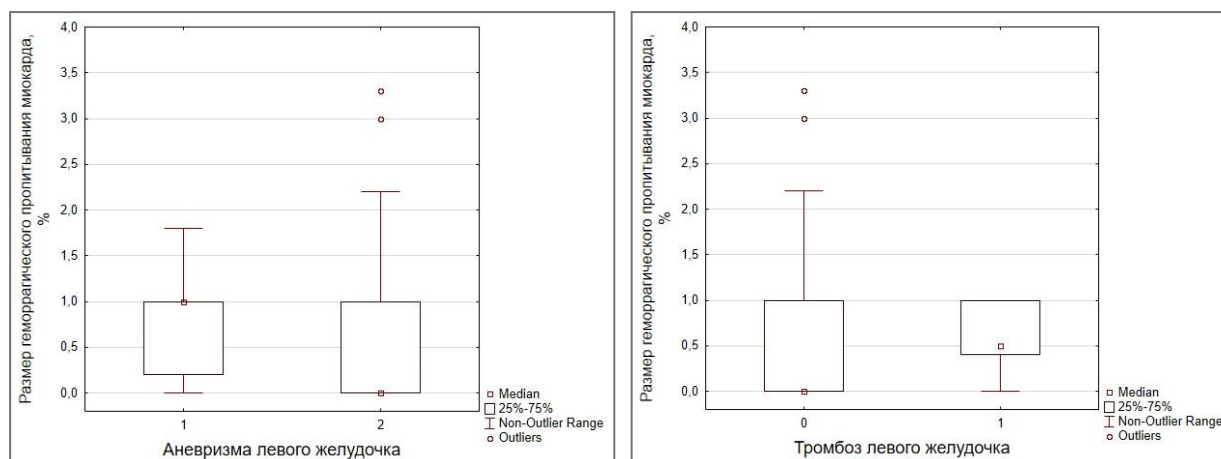


Рисунок 11а, 11б. Развитие постинфарктных осложнений: тромбоз и аневризма ЛЖ у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от размера ГПМ. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

3.2.2.2 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпСТ и изолированным феноменом геморрагического пропитывания миокарда

Характеристика групп с изолированным ГПМ в сравнении с отсутствием микрососудистого повреждения представлена в Таблице 12.

Таблица 12. Исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от наличия изолированного ГПМ.

Показатели	Изолированная ГПМ, n=9	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Пол (м/ж)	6/3	15/4	0,89
Возраст, лет	65 (62-69)	59 (49-66)	0,4
ИМТ, кг/м ²	25,01 (24,2-28,7)	26 (24-30)	0,81
GRACE, %	4 (2-5,5)	2 (1-3)	0,35
Класс Killip			
I	8 (88,9)	15 (78,9)	0,93
II	1 (11,1)	4 (21,1)	0,93
Локализация ИМ (n, %)			
Передний	4 (44,4)	10 (52,6)	0,2
Нижний	5 (55,6)	9 (47,4)	
Элевация сегмента ST, мм	3 (2-4)	2 (1,5-3)	0,17
Факторы риска ИБС			
Гипертоническая болезнь, n (%)	8 (88,9)	18 (94,7)	0,65
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (100)	18 (94,7)	0,48
Курение, n (%)	7 (77,8)	16 (84,2)	0,35
Наследственность, n (%)	4 (44,4)	14 (73,6)	0,28
Ожирение, n (%)	2 (22,2)	6 (31,5)	0,31
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (22,2)	2 (10,5)	0,32
АД, ЧСС при поступлении			
Систолическое, мм.рт.ст	115 (113-125)	132 (112-155)	0,57
Диастолическое, мм.рт.ст	75 (72-79)	79 (69-82)	0,85
ЧСС, уд/мин	87 (63-100)	67 (55-80)	0,44
Сопутствующая патология			
Онкологические	0	0	-

процессы, n (%)			
ХОБЛ, n (%)	1 (11,1)	1 (5,2)	0,94
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	1 (5,2)	0,48
Госпитальные осложнения			
Аневризма ЛЖ, n (%)	0	0	-
Тромбоз ЛЖ, n (%)	0	0	-
Нарушения сердечного ритма, n (%)	5 (55,6)	9 (47,3)	0,9
Степень по NYHA, n (%)			
I	3 (33,3)	10 (52,6)	0,50
II	5 (55,6)	8 (42,1)	
III	1 (11,1)	1 (5,3)	
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко, n (%)			
I	8 (88,9)	17 (89,5)	0,57
IIA	1 (11,1)	2 (10,5)	
IIIB	-	-	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛЖ – левый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Клинико-анамнестические характеристики пациентов при обнаружении феномена изолированного ГПМ не имели значимых различий с группой отсутствия микрососудистого повреждения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по гендерному соотношению, факторам риска развития ИБС, классу сердечной недостаточности. Стоит отметить, что пациенты с изолированным ГПМ были старше и имели меньший ИМТ в сравнении с группой с отсутствием микрососудистого поражения, однако без статистической значимости.

Госпитальные осложнения в обеих группах были представлены только нарушениями ритма сердца, которые встречались с одинаковой частотой, как при изолированном ГПМ, так и при отсутствии микрососудистого повреждения. Степени и стадии ХСН на момент выписки пациентов так же не имели различий между группами.

Анализ лабораторных показателей в зависимости от присутствия изолированного ГПМ представлен в Таблице 13.

Таблица 13. Сравнительный анализ лабораторных показателей в зависимости от наличия изолированного феномена ГПМ у пациентов с ИМПСТ

Показатели	Изолированный ГПМ, n=9	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Общий анализ крови При поступлении			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,9 (7,45-11,6)	9,1 (8,3-10,3)	0,88
Нейтрофилы, %	61,5 (55,4-67,05)	56,5 (50,5-63,5)	0,22
Лимфоциты, %	23,7 (20,1-30,3)	23,3 (17,3-34)	0,9
Моноциты, %	4,3 (3,8-6,9)	4,3 (3,6-4,5)	0,71
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	215 (212-245)	218 (192-228)	0,39
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,6 (4,4-5,1)	4,48 (4,31-4,85)	
Общий анализ крови Седьмые сутки после ОИМ			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5 (5,4-9,9)	7,5 (6,1-8,8)	0,41
Нейтрофилы, %	61,5 (55,4-67,05)	50 (44,4-56,9)	0,41
Лимфоциты, %	41,0 (27,2-44,7)	33,1 (30,9-39,7)	0,53
Моноциты, %	11,9 (11,1-13)	12,7 (10,4-13,9)	0,83
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	287 (233-330)	254 (213-277)	0,17
СОЭ, мм/ч	13,5 (10-19)	10 (6-12)	0,64
Биохимический анализ крови			
Глюкоза ммоль/л	7,8 (6,9-8,9)	6,9 (6,1-9,1)	0,4
КФК, Ед/л	652 (216-1959)	390 (262-902)	0,48
КФК-МВ, Ед/л	59 (30,1-219)	60 (25-77)	0,4
Тропонин-I, нг/мл	20,9 (18-42,2)	4,66 (2,2-34,7)	0,11
Холестерин, ммоль/л	5,5 (4,7-6,6)	5,02 (4,2-6,0)	0,14
Креатинин перед ЧКВ, мкмоль/л	84 (79-92)	89 (83-95)	0,95
СРБ, мг/л	3,6 (2,1-9,8)	4,6 (2,9-12,7)	0,69
Коагулограмма			
РФМК при поступлении	4,75 (3-7,5)	4 (3,5-4,5)	0,34
РФМК на 7-е сутки после ОИМ	9 (4,5-11)	6,5 (4,5-10)	0,72

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, КФК – креатинфосфокиназа, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СРБ – С реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Сравнение лабораторных показателей не продемонстрировало корреляций между изолированным ГПМ и отсутствием микрососудистого повреждения. Обращает внимание тот факт, что уровни КФК-МВ и тропонина-I так же были сопоставимы.

Таким образом, феномен ГПМ встречается достаточно часто при первичном ИМпСТ, в нашем исследовании он диагностировался в 51,6% случаев. По аналогии с феноменом МВО, феномен ГПМ так же гетерогенен и можно выделить два фенотипа: изолированного ГПМ и его сочетания с МВО. Наиболее часто встречается сочетание феноменов микрососудистого повреждения. При оценке клинико-лабораторных показателей у пациентов с наличием ГПМ, не разделяя его на фенотипы, отмечено более выраженное повреждение миокарда, которое проявлялось в значимо большем повышении маркеров некроза миокарда и сегмента ST при поступлении. Помимо этого, отмечается связь с развитием ГПМ и более высокими цифрами гликемии. Важным является связь развития осложнений ИМ, в особенности аневризмы ЛЖ и наличия сочетания ГПМ и МВО.

Интерес представляет то, что оценка изолированного ГПМ не показывает общих закономерностей, так как клинико-лабораторные показатели не отличаются от группы пациентов, у которых микрососудистое повреждение отсутствует. Однако, учитывая небольшое количество пациентов в данной группе, необходимо проводить анализ при большей выборке.

3.2.3 Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпСТ и сочетанием феноменов геморрагического пропитывания миокарда с микроваскулярной обструкцией

МРТ сердца с контрастированием продемонстрировало, что у большинства пациентов микрососудистое повреждение представлено сочетанием ГПМ с МВО - 22 пациента (36,6%). Показана статически значимая связь между развитием феномена ГПМ и МВО ($p=0,002$). Помимо этого, используя корреляционный анализ, продемонстрирована прямая умеренная связь между размером МВО и

размером ГПМ ($R=0,4$; $p=0,001$). Так как МВО и ГПМ способны потенцировать негативное влияние друг друга, мы рассмотрели комбинацию ГПМ с МВО как отдельный феномен и оценили клинические характеристики пациентов.

Описание клинико-anamнестических показателей пациентов с сочетанием ГПМ и МВО представлено в Таблице 14.

Таблица 14. Исходные клинико-anamнестические характеристики пациентов в зависимости от наличия комбинации ГПМ с МВО.

Показатели	Комбинация ГПМ с МВО, n=22	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Пол (м/ж)	17/5	15/4	0,89
Возраст, лет	59 (54-65)	59 (49-66)	0,87
ИМТ, кг/м ²	27,5 (24,6-31)	26 (24-30)	0,94
GRACE, %	2 (1-3)	2 (1-3)	0,92
Класс Killip			
I	16 (72,7)	15 (78,9)	0,93
II	6 (27,3)	4 (21,1)	0,93
Локализация ИМ (n, %)			
Передний	16 (72,7)	10 (52,6)	0,2
Нижний	6 (27,3)	9 (47,4)	
Элевация сегмента ST, мм	3 (2-4)	2 (1,5-3)	0,03
<i>Факторы риска ИБС</i>			
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (90,9)	18 (94,7)	0,65
Гиперхолестеринемия, n (%)	21 (95,5)	18 (94,7)	0,48
Курение, n (%)	15 (68,2)	16 (84,2)	0,32
Наследственность, n (%)	13 (59)	14 (73,6)	0,28
Ожирение, n (%)	7 (26,3)	6 (31,5)	0,3
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (31,8)	2 (10,5)	0,32
<i>АД, ЧСС при поступлении</i>			
Систолическое, мм.рт.ст	126 (109-152)	132 (112-155)	0,78
Диастолическое, мм.рт.ст	77 (73,5-82,5)	79 (69-82)	0,68
ЧСС, уд/мин	86 (56-90)	67 (55-80)	0,24
<i>Сопутствующая патология</i>			
Онкологические процессы, n (%)	1 (4,54)	0	0,57
ХОБЛ, n (%)	2 (9,09)	1 (5,2)	0,94

ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (4,54)	1 (5,2)	0,48
Госпитальные осложнения			
Аневризма ЛЖ, n (%)	8 (36,4)	0	0,008
Тромбоз ЛЖ, n (%)	4 (18,2)	0	0,14
Рецидив ИМ, n (%)	2 (9,09)	0	0,9
Нарушения сердечного ритма, n (%)	11 (50)	9 (47,3)	0,9
Степень по NYHA, n (%)			
I	9 (40,9)	10 (52,6)	0,5
II	12 (54,5)	8 (42,1)	
III	1 (4,54)	1 (5,3)	
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко, n (%)			0,57
I	19 (86,3)	17 (89,5)	
IIA	3 (13,6)	2 (10,5)	
IIIB	-	-	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛЖ – левый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Сравнение основных клинических параметров между пациентами с сочетанием ГПМ с МВО и отсутствием микрососудистого повреждения показало, что по основным характеристикам группы были сопоставимы. Статистически значимые различия наблюдались по выраженности элевации сегмента ST при поступлении: элевация была выше при последующем выявлении комбинации ГПМ с МВО. Несмотря на то, что статической разницы с отсутствием микрососудистого повреждения не получено, комбинация феноменов микрососудистого повреждения чаще обнаруживалась при переднем ИМ.

Изучение развития госпитальных осложнений показало статистически значимо более частое формирование аневризмы ЛЖ в группе комбинации ГПМ с МВО. В группе с отсутствием микрососудистого повреждения не наблюдалось данного осложнения так же, как и тромбоза ЛЖ. Из всего числа включенных пациентов только у двоих развился рецидив ИМ, и у обоих была обнаружена комбинация феноменов ГПМ с МВО. У одного пациента произошла окклюзия стента через 2 часа после проведения ЧКВ при поступлении. У второй пациентки

рецидив ИМ развился на четвертые сутки после индексного коронарного события, и произошла окклюзия стента.

Лабораторные показатели в группах с наличием сочетания ГПМ с МВО и отсутствием микрососудистого повреждения представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Сравнительный анализ лабораторных показателей в зависимости от наличия сочетания ГПМ с МВО у пациентов с ИМпСТ

Показатели	Сочетание ГПМ с МВО, n=22	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	p
Общий анализ крови			
При поступлении			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,9 (7,6-13,4)	9,1 (8,3-10,3)	0,09
Нейтрофилы, %	72 (57,5-77,5)	56,5 (50,5-63,5)	0,007
Лимфоциты, %	15,5 (11,9-21,3)	23,3 (17,3-34)	0,006
Моноциты, %	3,5 (3,1-5,2)	4,3 (3,6-4,5)	0,25
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	234 (203-279)	218 (192-228)	0,24
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,78 (4,33-5,08)	4,48 (4,31-4,85)	0,16
Общий анализ крови			
Седьмые сутки после ОИМ			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,8 (5,4-8,5)	7,5 (6,1-8,8)	0,53
Нейтрофилы, %	51 (45,3-57,5)	50 (44,4-56,9)	0,66
Лимфоциты, %	29,6 (24-38,5)	33,1 (30,9-39,7)	0,11
Моноциты, %	12 (8-14)	12,7 (10,4-13,9)	0,35
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	221 (207-278)	254 (213-277)	0,6
СОЭ, мм/ч	26,5 (10-22)	10 (6-12)	0,14
Биохимический анализ крови			
Глюкоза ммоль/л	10,1 (7,9-12,2)	6,9 (6,1-9,1)	0,005
КФК, Ед/л	1090 (530-3483)	390 (262-902)	0,02
КФК-МВ, Ед/л	138 (68-389)	60 (25-77)	0,01
Тропонин-I, нг/мл	46,5 (14,3-96,8)	4,66 (2,2-34,7)	0,001
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,3-6)	5,02 (4,2-6,0)	0,39
Креатинин перед ЧКВ, мкмоль/л	93 (85-104)	89 (83-95)	0,24
СРБ, мг/л	32,8 (4-55,6)	4,6 (2,9-12,7)	0,03
Коагулограмма			
РФМК при поступлении	5 (4,2-6,5)	4 (3,5-4,5)	0,05
РФМК на 7-е	9,2 (6,5-12)	6,5 (4,5-10)	0,52

сутки после ОИМ			
-----------------	--	--	--

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, КФК – креатинфосфокиназа, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СРБ – С реактивный белок, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Выявлено закономерное более выраженное повышение маркеров некроза миокарда в группе комбинации ГПМ с МВО. Помимо этого, для сочетания феноменов микрососудистого повреждения характерны более высокие цифры гликемии на момент поступления, в отличие от пациентов у которых микрососудистое повреждение отсутствовало. Результаты оценки показателей общего анализа крови свидетельствуют о более выраженной воспалительной реакции в группе сочетания ГПМ с МВО, чем при их отсутствии.

Таким образом, показано, что комбинация ГПМ и МВО является наиболее распространенным из фенотипов микрососудистого повреждения миокарда при первичном ИМпСТ и встречалась в 36,6% случаев. Важным является продемонстрированная ассоциация сочетания МВО с ГПМ и развитием госпитальных постинфарктных осложнений, а именно аневризмы ЛЖ (36,4%), тромбоз ЛЖ (18,2%) и рецидив ИМ (9,09%). Анализ клинико-лабораторных показателей демонстрирует более значимое повышение маркеров некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, тропонина-I) при наличии комбинации ГПМ с МВО, а также на момент поступления параметры, относящиеся к резорбционно-некротической реакции, значимо выше.

3.3 Развитие феноменов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМпСТ при разных стратегиях реперфузии

3.3.1 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и разными реперфузионными стратегиями

Одна из основных гипотез исследования - оценить частоту встречаемости феноменов микрососудистого повреждения при разных стратегиях реперфузии. В связи с этим, в зависимости от выбранной реперфузионной тактики, пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1-й группы (n=39) проводилась фармако-

инвазивная стратегия (ФИС). Во всех случаях ТЛТ осуществлялась на догоспитальном этапе. Пациентам 2-й группы (n=21) выполняли первичное ЧКВ. В этой группе только у одного пациента был обнаружен пограничный стеноз 60% в ИСКА, в связи с чем стентирования не выполнялось, в остальных случаях было проведено стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). Всем пациентам назначалась стандартная медикаментозная терапия согласно клиническим рекомендациям по введению пациентов с ИМпСТ.

Клинико-анамнестические характеристики больных между группами на момент поступления не различались (данные представлены в Таблице 2 главы 2).

Сравнение первичного ЧКВ и ФИС по частоте встречаемости микрососудистого повреждения (изолированные ГПМ или МВО и их комбинация) продемонстрировало, что в группе первичного ЧКВ феномены ГПМ и МВО выявляли чаще: у 17 пациентов - 80,9% в сравнении с 24 пациентами - 61,5% при ФИС. Однако различие между группами не достигало статистической значимости (Рисунок 12).

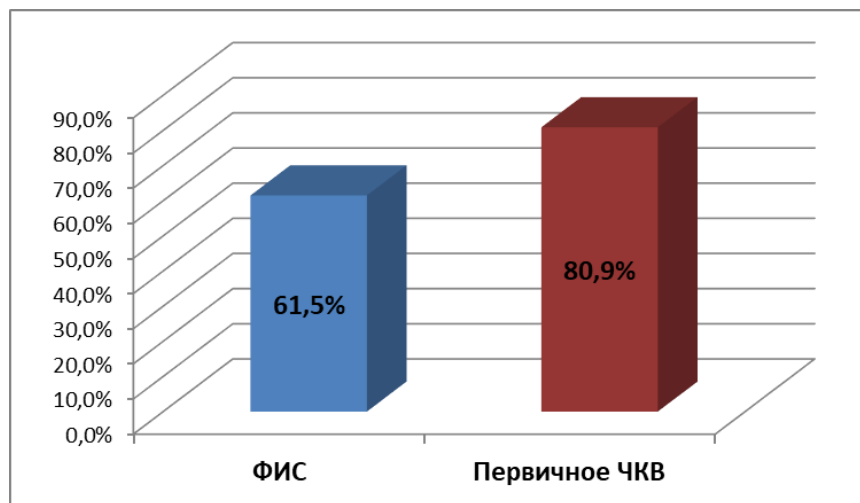


Рисунок 12. Частота выявления всех феноменов микрососудистого повреждения (изолированные ГПМ или МВО и их комбинация) при разных стратегиях реперфузии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Анализ распространённости феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с разными способами реперфузии представлен в Таблице 16.

Таблица 16. Распределение встречаемости феноменов микрососудистого повреждения в зависимости от способа реперфузии

Характеристики	Фармако-инвазивная стратегия n=39	Первичное ЧКВ n=21	p
Отсутствие феноменов микрососудистого повреждения, n %	15 (38,5)	4 (19,1)	0,09
Комбинация ГПМ с МВО, n %	12 (30,8)	10 (47,6)	0,09
Изолированный феномен МВО, n %	7 (17,9)	3 (14,2)	0,2
Изолированный феномен ГПМ, n %	5 (12,8)	4 (19,1)	0,89

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда, МВО – микроваскулярная обструкция.

Обнаружена тенденция к более частому выявлению сочетания ГПМ с МВО в группе первичного ЧКВ по сравнению с ФИС (47,6% vs 30,8%; p=0,09). Напротив, в группе ФИС у большинства пациентов феномены микрососудистого повреждения отсутствовали (38,5% vs 19,1%; p=0,09). Частота распространенности изолированных феноменов МВО и ГПМ между группами не различалась. Используя отношения шансов для оценки связи между развитием сочетания ГПМ с МВО, показано, что в группе ФИС шанс появления комбинации феноменов микрососудистого повреждения в 3 раза ниже, чем в группе первичного ЧКВ (ОШ: 0,3; 95%ДИ 0,1-1,33).

Сравнительный анализ размера МВО и ГПМ в зависимости от реперфузионной стратегии представлен в Таблице 17. Как видно из таблицы, статистической разницы между размером МВО и ГПМ и проводимой стратегией реперфузии при ИМпСТ не получено. Стоит отметить, что выявлена тенденция к увеличению размера ГПМ у пациентов после первичного ЧКВ.

Таблица 17. Сравнительный анализ размера МВО и ГПМ в зависимости от реперфузионной стратегии

Показатели МРТ	Фармако-инвазивная стратегия, n=39	Первичное ЧКВ n=21	p
----------------	------------------------------------	-----------------------	---

Размер МВО, %	1,3 (0,9-5)	1,9 (1,0-3,8)	0,29
Размер ГПМ, %	1 (0,6-1,2)	1 (0,8-1,9)	0,09

Примечание: МРТ – магнитно-резонансная томография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

При проведении ТЛТ использовали как фибринселективные (Альтеплаза, Тенектеплаза), так и фибриннеселективные тромболитики (Стрептокиназа).

Различий между ними по частоте развития феноменов микрососудистого повреждения не выявлено (Таблица 18). Сочетание МВО с ГПМ и изолированные варианты МВО и ГПМ встречались одинаково часто при использовании фибринселективных и фибриннеселективных тромболитиков. Наиболее часто водилась Тенектеплаза, при ее использовании у 11 (40,8%) человек из 27 микрососудистое повреждение отсутствовало. Помимо этого, с группам с применением Альтеплазы и Стрептокиназы были малые выборки пациентов.

Таблица 18. Развитие феноменов микрососудистого повреждения в зависимости от тромболитического препарата

Показатель	Альтеплаза n=5	Тенектеплаза n=29	Стрептокиназа n=5
Изолированный феномен ГПМ	1 (20%)	3 (10,3%)	1 (20%)
Изолированный феномен МВО	0	7 (24,1%)	1 (20%)
Комбинация феноменов МВО и ГПМ	3 (60%)	8 (27,5%)	2 (40%)
Отсутствие феноменов МВО и ГПМ	1 (20%)	11 (37,9%)	1 (20%)

3.3.2 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и длительностью ишемии миокарда

Анализ влияния временного фактора продемонстрировал статистически значимое различие между наличием МВО и временем боль/игла-боль/баллон ($p=0,03$); временем ишемии миокарда ($p=0,06$). Подтверждая общепринятую закономерность, в нашем исследовании показано, что чем дольше

продолжительность ишемии миокарда, тем чаще развивается феномен МВО (Рисунок 13).

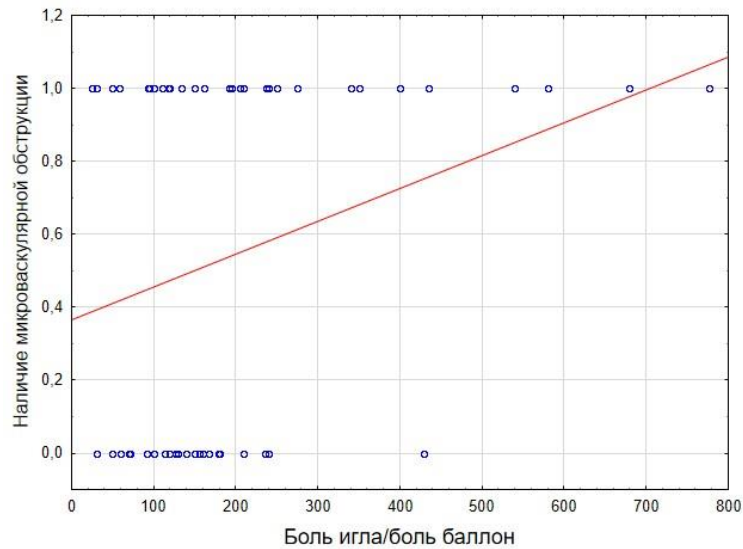


Рисунок 13. Развитие феномена МВО в зависимости от времени реперфузии (боль-игла/боль-баллон)

Выявлена зависимость между временем интервалов боль/игла-боль/баллон и частотой развития ГПМ ($p=0,03$), однако статистически значимой зависимости со временем реперфузии не получено (Рисунок 14). Таким образом показано, что с увеличением времени ишемии ГПМ развивается значимо чаще.

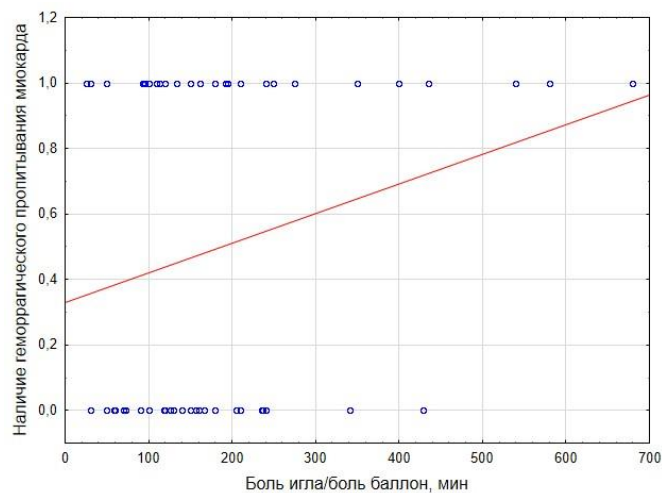


Рисунок 14. Развитие феномена ГПМ в зависимости от времени реперфузии (боль-игла/боль-баллон)

Анализ влияния времени боль-баллон и боль-игла на развитие МВО (изолированного и в комбинации с ГПМ) представлен в Таблице 19. Отмечено,

что время боль-баллон больше в группе с наличием МВО, чем при отсутствии микрососудистого повреждения, но без статистической значимости. Временной интервал боль/игла сравним в обеих группах.

Таблица 19. Характеристика временных показателей реперфузионных мероприятий при развитии феномена МВО

Характеристики	Феномен МВО,		Отсутствие микрососудистого повреждения,		p
	п	%	п	%	
Фармако-инвазивная стратегия, n=39	22	56,4	15	38,5	0,67
Первичное ЧКВ, n=21	13	61,9	4	19,1	0,67
Боль-игла (мин)	118 (70-210)		129 (91-160)		0,56
Боль-баллон (мин)	243 (178-385)		146 (106-209,5)		0,34

Примечание: МВО – микроваскулярная обструкция, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Статистически значимых различий между временем боль/игла и боль/баллон с развитием ГПМ не выявлено (Таблица 20).

Таблица 20. Характеристика временных показателей реперфузионных мероприятий при развитии феномена ГПМ

Характеристики	Феномен ГПМ,		Отсутствие микрососудистого повреждения,		p
	п	%	п	%	
Фармако-инвазивная стратегия, n=39	16	51,6	15	38,5	0,21
Первичное ЧКВ, n=21	14	66,6	4	19,1	0,21
Боль-игла (мин)	120 (95-210)		120 (70-160)		0,1
Боль-баллон (мин)	217 (140-420)		158(141-294)		0,79

Принимая во внимание, что феномены микрососудистого повреждения гетерогенны, мы оценили влияние времени ишемии на каждый из фенотипов. Отмечена статистически значимая корреляция между появлением сочетания ГПМ с МВО и продолжительностью ишемии миокарда (Рисунок 15). Так, время

реперфузии миокарда в группе с комбинацией ГПМ с МВО составило 266 мин (162-420), тогда как в группе с отсутствием микрососудистого повреждения время было равно 190 мин (148-227), ($p=0,01$); временные интервал боль/игла-боль/баллон так же продемонстрировали статическую разницу между группами: 202,5 (110-420) vs 120 (91-180), ($p=0,005$).

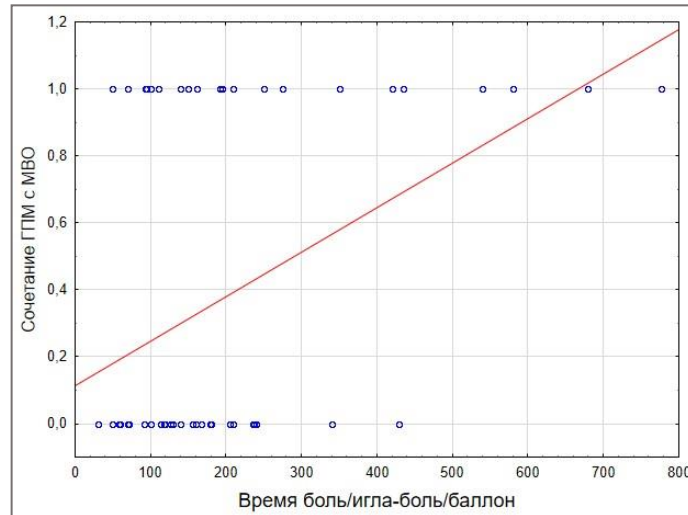


Рисунок 15. Развитие сочетания ГПМ с МВО в зависимости от времени реперфузии (боль-игла/боль-баллон)

У пациентов с наличием изолированных вариантов МВО или ГПМ анализ времени ишемии не показал статистически значимых различий с группой больных, у которых микрососудистое повреждение отсутствовало. На Рисунке 16 в сравнительном аспекте представлены данные длительности ишемии миокарда при каждом из фенотипов микрососудистого повреждения. Отмечено, что при изолированной МВО время ишемии миокарда больше, чем при отсутствии микрососудистого повреждения, но без статистической значимости. Группа пациентов с изолированным ГПМ была сопоставима по длительности ишемии с группой, где микрососудистое повреждение не было визуализировано.

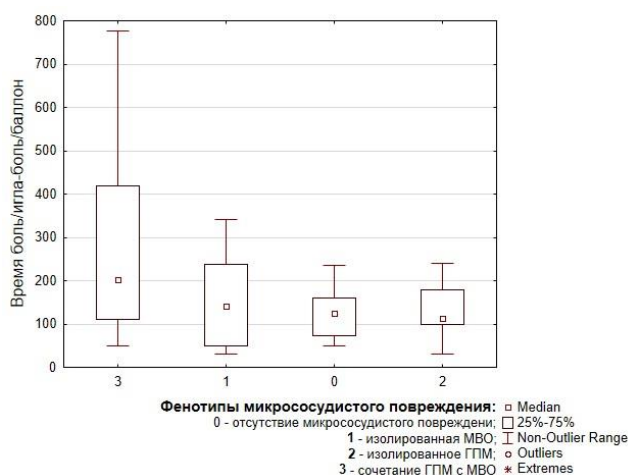


Рисунок 16. Время ишемии миокарда у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Отмечены слабые прямые корреляции между временем ишемии миокарда и размером как МВО, так и ГПМ (Таблица 21).

Таблица 21. Корреляционные связи между длительностью ишемии миокарда и размером ГПМ и МВО по данным МРТ сердца с контрастированием

Оцениваемые параметры	Коэффициент Спирмена, R	Уровень значимости, p
Размер МВО, %	0,26	0,04
Размер ГПМ, %	0,29	0,02

Примечание: МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

3.3.3 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и кровотоком по шкале TIMI

При оценке кровотока по шкале TIMI по данным КАГ обнаружена корреляция между феноменом МВО и отсутствием кровотока в ИСКА (TIMI 0-1) до выполнения ЧКВ ($p=0,04$). Подобной взаимосвязи между феноменом ГПМ и кровотоком в ИСКА не получено.

У пациентов с сочетанием ГПМ с МВО чаще выявлялся кровоток TIMI 0 по сравнению с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало (13,34 vs 3,3%; $p=0,05$) (Рисунок 17).

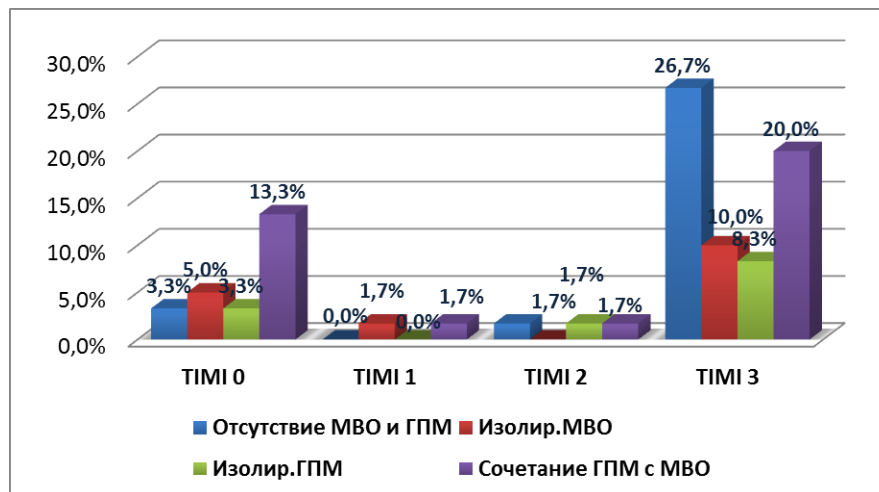


Рисунок 17. Кровоток по TIMI у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения

Анализ восстановления коронарного кровотока в ИСКА по шкале TIMI у пациентов с первичным ЧКВ в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения показан на Рисунке 18. Выявлено, что у 10 пациентов (47,6%) до проведения ЧКВ ИСКА была окклюзирована, то есть кровоток TIMI 0. Наиболее часто при «закрытой» КА встречается комбинация ГПМ с МВО, отсутствие микрососудистого повреждения наблюдалось только у одного пациента из данной группы. Изолированные феномены МВО и ГПМ встречались в равной степени часто как при TIMI 0-1, так и при TIMI 2-3. У 11 пациентов (52,3%) кровоток соответствовал TIMI 2 и 3, несмотря на это, у 8 пациентов (72,7%) на уровне микрососудистого русла обнаружены разные фенотипы микрососудистого повреждения.

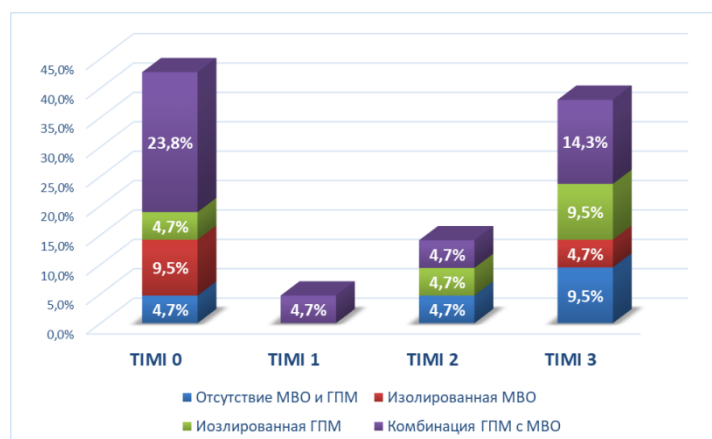


Рисунок 18. Кровоток по TIMI у пациентов с первичным ЧКВ в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения

Сравнение по степени восстановления эпикардального кровотока в ИСКА у пациентов, которым проводилась ФИС, представлено на Рисунке 19. Из 39 пациентов с применением ФИС только у 6 пациентов (15,4%) проведенная ТЛТ была неэффективной, у остальных 33 пациентов (84,6%) по данным КАГ ИСКА была открыта (TIMI 2-3) до выполнения ЧКВ. В группе, где кровоток в ИСКА до проведения ЧКВ соответствовал TIMI 0, у 3 пациентов была выявлена комбинация феноменов МВО и ГПМ, в остальных случаях определялся изолированный феномен МВО (1 пациент) и изолированный феномен ГПМ (1 пациент). В группе с кровотоком TIMI 2-3 у 14 пациентов (35,9%), феномены микрососудистого повреждения отсутствовали, остальные фенотипы микрососудистого повреждения встречались в равном проценте.

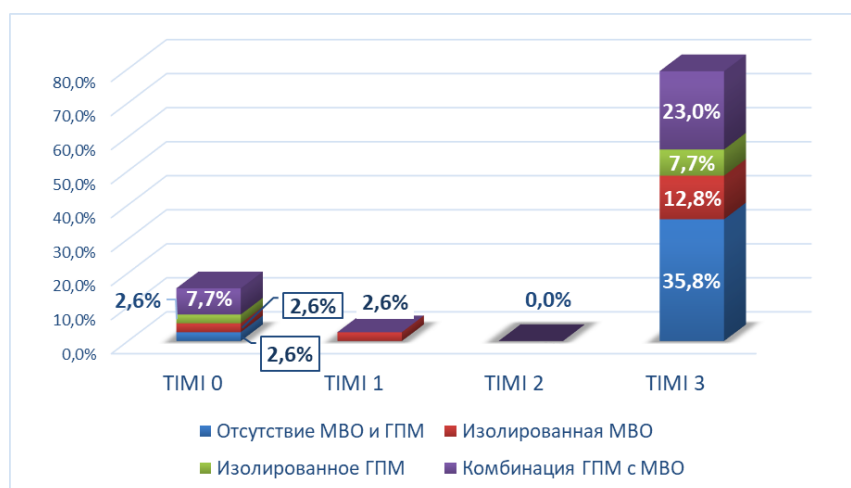


Рисунок 19. Кровоток по TIMI у пациентов с фармако-инвазивной стратегией в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения

3.3.4 Зависимость между феноменами микрососудистого повреждения и феноменом no-reflow по данным КАГ

Феномен no-reflow по данным КАГ был диагностирован у трех пациентов (5%). При выполнении в последующем МРТ сердца с контрастированием у всех пациентов было подтверждено наличие микрососудистого повреждения, которое было представлено сочетанием ГПМ с МВО во всех случаях. У троих пациентов была проведена ФИС, однако у двоих она была неэффективна (TIMI 0 – при выполнении экстренной КАГ).

Анализ размера МВО и ГПМ у пациентов с феноменом по-reflow по данным КАГ показал тенденцию к развитию большей площади микрососудистого повреждения по данным МРТ (Рисунок 20 и 21).

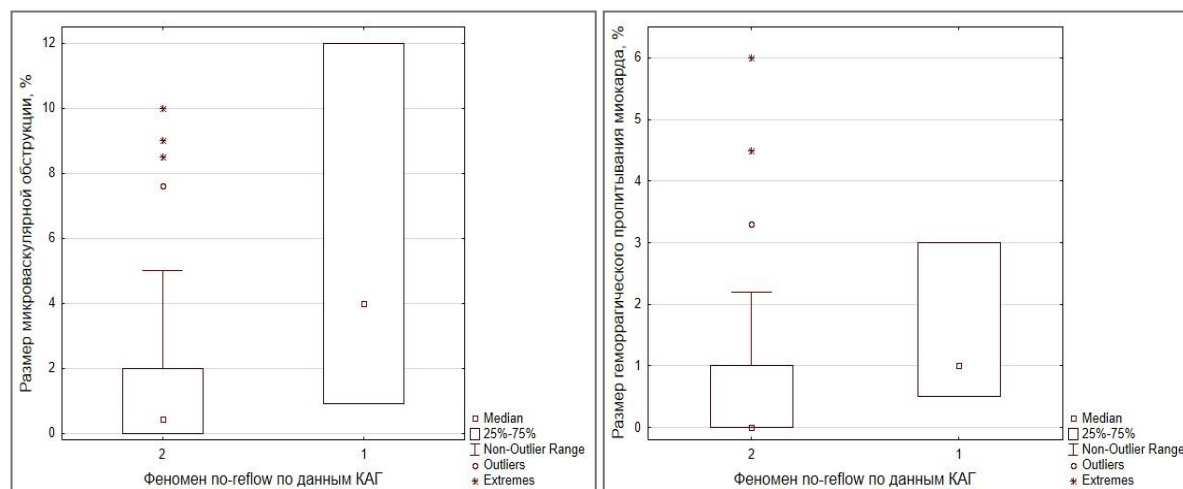


Рисунок 20 и 21. Сравнение размера МВО и ГПМ по данным МРТ сердца у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от выявления по-reflow по данным КАГ.

3.3.5. Оценка состояния коронарного русла у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения

Показано, что частота развития фенотипов микрососудистого повреждения миокарда не зависела от локализации ИМ (Таблица 22). Также не было выявлено связи между микрососудистым повреждением и многососудистым характером поражения коронарного русла. Однако при однососудистом поражении ИСКА статистически чаще встречалась изолированная МВО (5 (50) vs 3(15,8), $p=0,04$). В остальном группы между собой не различались по характеристике коронарного русла.

Таблица 22. Характеристика коронарного русла больных с первичным ИМпСТ по результатам коронароангиографии в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения миокарда

Характеристика n (%)	Все пациенты, n 60	Отсутствие микрососудистог о повреждения, n 19	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание МВО с ГПМ, n 22	p
Локализация ИСКА						
ПНА	32 (53,4)	8 (42,1)	5 (50)	5 (55,6)	14 (63,6)	0,3
ОА	8 (13,3)	4 (21,1)	1 (10)	1 (11,1)	2 (9,1)	0,4
ПКА	20 (33,3)	7 (36,8)	4 (40)	3 (33,3)	6 (27,3)	0,8
Количество коронарных артерий со стенозами $\geq 50\%$						
Однососудистое поражение	12 (20)	3 (15,8)	5 (50)	1 (11,2)	3 (13,6)	0,04
Двусосудистое поражение	25 (41,7)	8 (42,1)	3 (30)	4 (44,4)	10 (45,5)	0,71
Трехсосудистое поражение	23 (38,3)	8 (42,1)	2 (20)	4 (44,4)	9 (40,9)	0,59

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

Таким образом, нами впервые продемонстрирована распространенность феноменов микрососудистого повреждения в зависимости от стратегии реперфузии миокарда. Группы ФИС и первичного ЧКВ показали сопоставимые результаты по частоте и выраженности развития микрососудистого повреждения. Стоит отметить, что в группе первичного ЧКВ отмечена тенденция к более частому развитию сочетания феноменов ГПМ с МВО ($p=0,09$), тогда как в группе ФИС чаще микрососудистое повреждение отсутствовало. Обе стратегии реперфузии оказывали одинаковое влияние на микроциркуляцию при ИМпСТ.

Проведена комплексная оценка данных КАГ при ФИС и первичном ЧКВ в зависимости от фенотипов микрососудистого повреждения. Получены закономерные корреляции между временем ишемии и развитием микрососудистого повреждения, а также отсутствием кровотока по шкале TIMI и развитием МВО – как в комбинации с ГПМ, так и изолированного варианта. Помимо этого, показано, что при использовании ФИС эпикардальный кровоток в ИСКА у большей части пациентов восстановлен до проведения ЧКВ, и соответственно у большего числа пациентов из группы ФИС микрососудистое повреждение отсутствовало.

3.4 Характеристика осложнений в отдаленные сроки после первичного ИМпСТ в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения миокарда

За период трех месячного наблюдения с тремя пациентами был потерян контакт, остальные 57 пациентов пришли на контрольный визит. За время проспективного наблюдения среди всех обследованных больных ($n=57$) не зарегистрировано ни одного летального исхода, повторный ИМ, осложнившийся развитием отека легких развился у одного пациента (1,7%), эпизод нестабильности коронарного кровотока у троих пациентов (5,2%) и декомпенсация сердечной недостаточности у одного пациента (1,7%) (Таблица 23). У одной пациентки (1,7%) развилось острое ЖКТ

кровотечение, которое потребовало госпитализации. Трое пациентов были госпитализированы в плановом порядке для решения вопроса о дальнейшей реваскуляризации коронарных артерий: одному пациенту была выполнена операция АКШ и двум - стентирование гемодинамически-значимых стенозов.

Приверженность к терапии в исследуемой группе пациентов была высокой. При анализе принимаемой терапии выявлено, что 54 пациента (94,7%) продолжали прием ацетилсалициловой кислоты, 45 пациентов (78,9%) – клопидогрела и 12 пациентов (21,1%) - тикагрелора, 57 пациентов (100%) – статины, и АПФ – 54 пациента (94,7%), Б-АБ – 50 пациентов (87,7%) и диуретики – 27 пациентов (45,6%).

Статистически значимых различий между развитием сердечно-сосудистых событий и фенотипом микрососудистого повреждения не было выявлено. Было показано, что все осложнения развивались у пациентов с наличием микрососудистого повреждения (Таблица 23).

Таблица 23. Характеристика осложнений в отдаленные сроки после первичного ИМпСТ в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения миокарда.

Характеристика	Все пациенты, n 57	Отсутствие микрососудистого повреждения, n 18	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание МВО с ГПМ, n 20	p
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,75)	-	-	-	1 (5)	0,59
Нестабильная стенокардия, n (%)	3 (5,3)	-	1 (10)	1 (11,1)	1 (5)	0,56
Декомпенсация ХСН, n (%)	2 (3,5)	-	-	-	2 (10)	0,1
ФК по NYHA, n (%)						
I	21(36,9)	7 (38,9)	7 (70)	3 (33,3)	4 (20)	0,15
II	28 (49,1)	10 (55,6)	2 (20)	5 (55,6)	11 (55)	
III	8 (14)	1 (5,5)	1 (10)	1 (11,1)	5 (25)	

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда

Сравнение в динамике изменений ФК ХСН по NYHA не показало существенной динамики. Хотя отмечается общая тенденция к снижению толерантности к физической нагрузке, особенно явно она представлена в группе пациентов с сочетанием ГПМ с МВО (Рисунок 22).

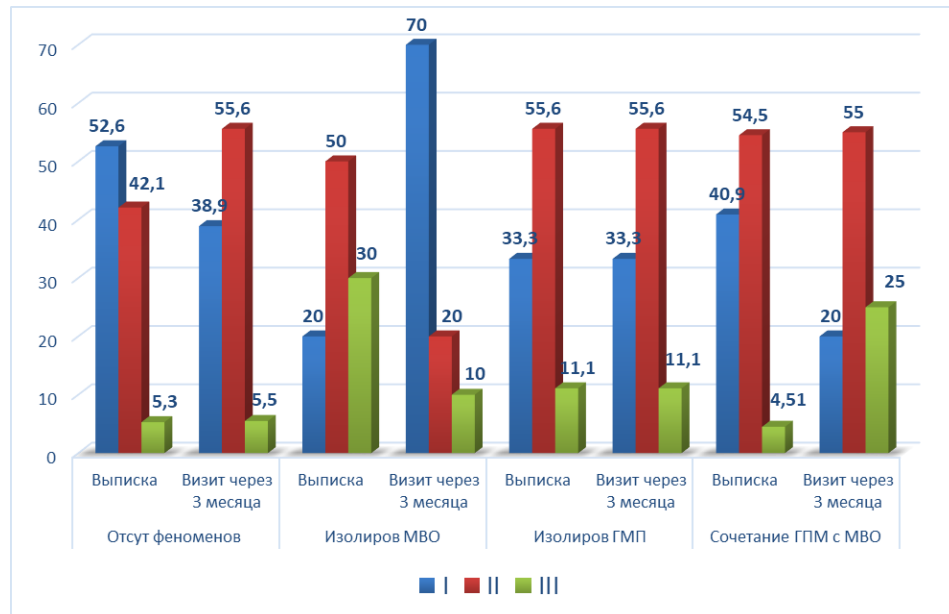


Рисунок 22. Динамика ФК по NYHA у пациентов после первичного ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

Таким образом, у большинства включенных пациентов отмечено благоприятное течение ИМ. Низкая частота развития ССС, а именно повторных ИМ, коронарной нестабильности, декомпенсации СН, вероятно обусловлены ранним поступлением пациентов в стационар, своевременным проведением реваскуляризации миокарда и приверженностью к назначенной терапии. Показано, что все случаи осложнений встречались у пациентов с наличием одного из фенотипов микрососудистого повреждения, преимущественно при комбинации ГПМ с МВО, однако без статистической значимости. Помимо этого, несмотря на приверженность к терапии, наблюдалась тенденция к снижению толерантности к физической нагрузке, наиболее выраженная в группе с сочетанием МВО и ГПМ.

3.5 Оценка показателей МРТ сердца в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМпСТ

3.5.1. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на «зону риска» миокарда по результатам МРТ сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпСТ

Принимая во внимание, что «зона риска» может служить прогностическим маркером, был проведен сравнительный анализ ее выраженности в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения (Рисунок 23). Показано, что у пациентов с сочетанием ГПМ и МВО (17,3%[10-37]vs8,1%[5-17]; $p=0,002$), а также изолированной МВО (9,1%[9-13]vs8,1%[5-17]; $p=0,08$) размер «зоны риска» значимо больше, чем у пациентов с отсутствием микрососудистого повреждения. При изолированном феномене ГПМ размер зоны риска был сопоставим с группой без МВО и ГПМ (5%[8-12]vs8,1%[5-17]; $p=0,8$).

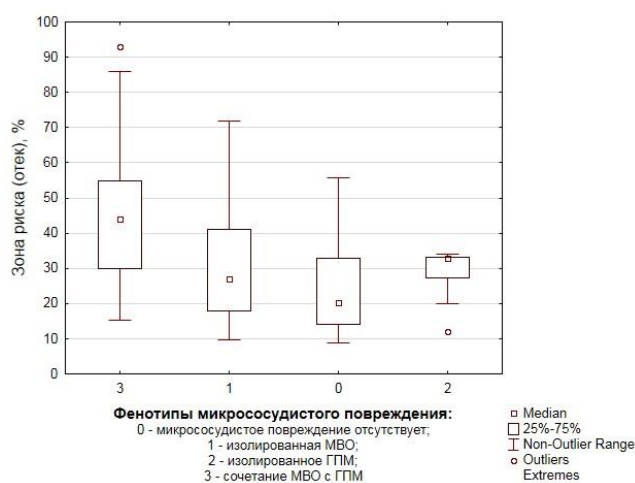


Рисунок 23. Сравнение размера «зоны риска» по данным МРТ сердца у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

Обнаружены умеренные прямые корреляции между размером МВО и ГПМ с размером «зоны риска» (Таблица 24). Расширение границ «зоны риска» ассоциировалось с большими размерами МВО и ГПМ.

Таблица 24. Корреляционные связи между размером «зоны риска» и размерами ГПМ и МВО по данным МРТ сердца с контрастированием

Оцениваемые параметры	Коэффициент Спирмена, R	Уровень значимости, p
Размер МВО, %	0,55	0,000004
Размер ГПМ, %	0,42	0,0007

Примечание: МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

3.5.2 Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на размер некроза миокарда по результатам МРТ сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпСТ

Выполнение МРТ позволяет максимально точно оценить площадь поврежденного миокарда к площади ЛЖ. Определение данного показателя представляет существенное значение для клинициста, так как именно размер некроза при ИМ является общепризнанным предиктором неблагоприятного прогноза. Сохраняется нерешенным вопрос, что первично: появление микрососудистого повреждения, которое способствует расширению зоны некроза, или больший объем повреждения миокарда, вызывающий микроциркуляторные нарушения. В этой связи, интерес представляло изучить взаимосвязь между фенотипами микрососудистого повреждения и размером некроза миокарда (Рисунок 24).

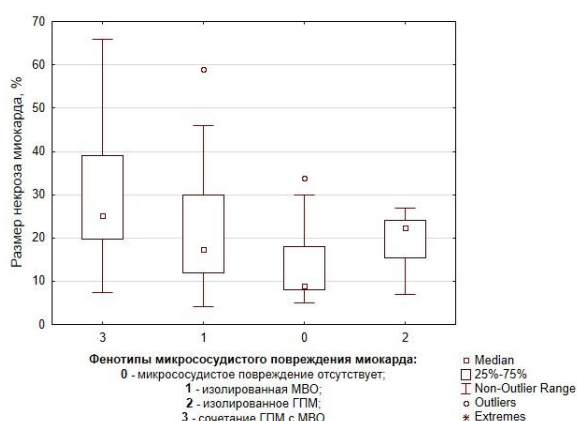


Рисунок 24. Сравнение размера некроза миокарда по данным МРТ сердца у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

Сравнение данных показало, что размер некроза был значимо больше у пациентов с комбинацией ГПМ с МВО (25,2%[19,8-39] vs 9%[8-18]; p=0,001)

и с изолированным ГПМ (22,3%[15,4-24] vs 9%[8-18]; $p=0,04$), а также при изолированной МВО наблюдалась тенденция к большему повреждению миокарда в сравнении с пациентами с отсутствием микрососудистого повреждения (17,3%[12-30] vs 9%[8-18]; $p=0,08$).

Оценивая наличие взаимосвязей между размерами МВО, ГПМ и некрозом миокарда, нами выявлены умеренные положительные корреляции (Таблица 25).

Таблица 25. Корреляционные связи между размером некроза миокарда и размерами ГПМ и МВО по данным МРТ сердца с контрастированием

Оцениваемые параметры	Коэффициент Спирмена, R	Уровень значимости, p
Размер МВО, %	0,56	0,000003
Размер ГПМ, %	0,45	0,0002

Примечание: МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

3.5.3 Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на трансмуральность поражения миокарда по результатам МРТ сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпST

Согласно полученным результатам у 71,6% включенных пациентов по данным МРТ сердца был диагностирован трансмуральный характер поражения миокарда. Оценивая влияние микрососудистого повреждения на глубину развившегося некроза миокарда показано, что наличие любого фенотипа микрососудистого повреждения ассоциировано с значимо большим размером некроза миокарда, в отличие от группы с отсутствием микрососудистой травмы (Рисунок 25).

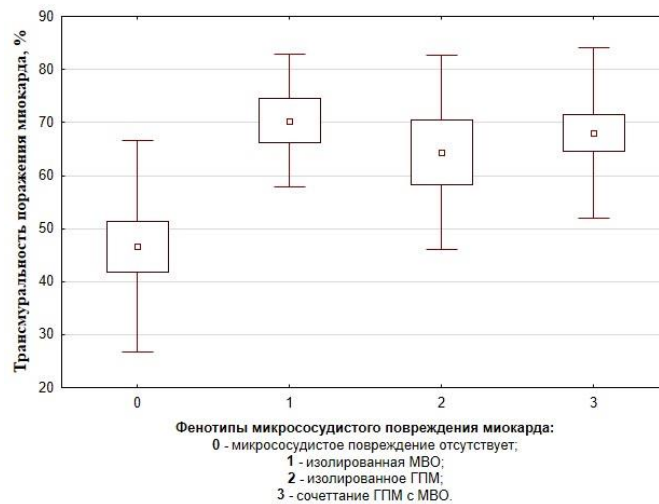


Рисунок 25. Сравнение трансмуральности поражения миокарда по данным МРТ сердца у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

При корреляционном анализе показано наличие умеренной положительной корреляции между трансмуральностью повреждения и размером МВО ($R=0,48$; $p=0,0001$). Подобной взаимосвязи между размером ГПМ и трансмуральностью поражения не получено.

3.5.4 Взаимосвязь между размерами МВО и ГПМ по результатам МРТ сердца с контрастированием в ранние сроки первичного ИМпСТ

Оценивая зависимость между МВО и ГПМ показана статистически значимая корреляция ($p=0,001$).

Проведение корреляционного анализа между размерами ГПМ и МВО продемонстрировало умеренную положительную взаимосвязь ($R=0,44$; $p=0,0004$) (Рисунок 26).

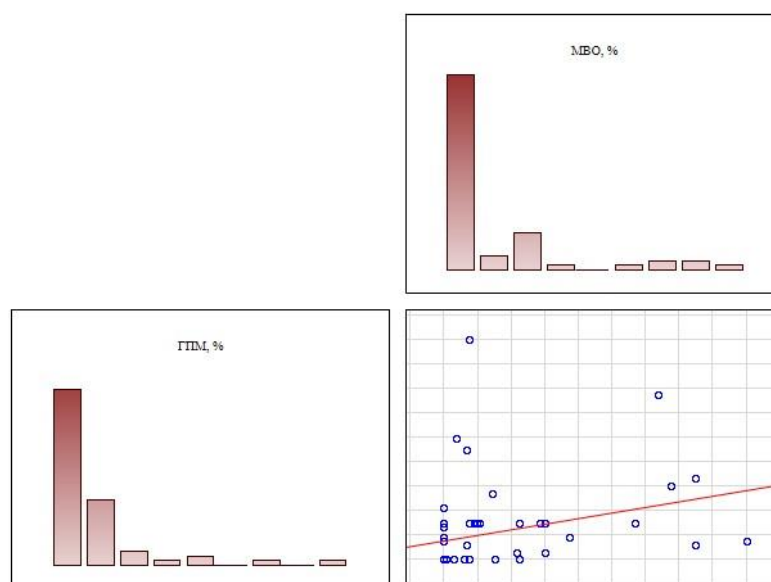


Рисунок 26. Сравнение размера микроваскулярной обструкции по данным МРТ сердца у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от размера геморрагического пропитывания миокарда.

Таким образом, в представленном разделе продемонстрировано, что МРТ сердца позволяет оценивать широкий спектр параметров, обладающих высокой предсказательной способностью в отношении развития неблагоприятных событий. Согласно опубликованным исследованиям размер поврежденного миокарда не единственный показатель, обладающий хорошей прогностической ценностью, оценка размера «зоны риска» так же позволяет стратифицировать пациентов по группам риска развития повторных ССС. Анализ взаимосвязи между «зоной риска» и размером некроза миокарда выявил, что наличие микрососудистого повреждения ассоциируется с значимо большим размером «зоны риска», некроза и трансмуральностью поражения миокарда. Показано, что присутствие сочетания ГПМ с МВО представляет наиболее неблагоприятный вариант микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ, который ассоциирован с большим размером обратимого и необратимого повреждения миокарда.

3.6 Анализ влияния феноменов микрососудистого повреждения на постинфарктное ремоделирование

3.6.1 Динамика линейных размеров и объемных показателей сердца после острого инфаркта миокарда по данным Эхо-КГ в зависимости от микрососудистого повреждения

Эхокардиографическое обследование всем включенным в протокол исследования пациентам проводили исходно на 7 ± 1 -е сутки заболевания и через 90 ± 10 дней. Из анализа эхокардиографических показателей были исключены трое пациентов из-за потери с ними связи.

Линейные и объемные параметры ЛЖ по данным Эхо-КГ в зависимости от наличия фенотипов микрососудистого повреждения в ранний и поздний постинфарктные периоды представлены в Таблице 26. Вне зависимости от наличия поражения микрососудистого русла интегральные показатели Эхо-КГ значимо не отличались от нормальных значений. Вероятнее всего, это обусловлено включением в исследование нетяжелых пациентов и ранним выполнением реперфузионной терапии.

Сравнительный анализ линейных и объемных показателей на 7-й день после ОИМ по данным Эхо-КГ продемонстрировал статистически значимые различия между группами с сочетанием ГПМ с МВО и отсутствием микрососудистого повреждения по следующим показателям: КСО (53мл(43-61) vs 35,5мл(30-44), $p=0,009$); КСИ (27,9мл/м²(24-33,4) vs 18,9мл/м²(16,1-22,7), $p=0,0001$) (Рисунок 27). У пациентов с сочетанием ГПМ с МВО в сравнении с группой с изолированным ГПМ так же отмечалось значимо большее расширение полостей сердца: КСО (53мл(43-61) vs 33,5мл(31-45), $p=0,01$), КСИ (27,9мл/м²(24-33,4) vs 19,1мл/м²(15,7-24,1), $p=0,01$).

Таблица 26. Линейные и объемные показатели левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпST

Показатели	Все пациенты, n 57	Отсутствие микрососудистог о повреждения, n 18	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание ГПМ с МВО, n 20
Толщина межжелудочковой перегородки, мм					
МЖП мм, исходно	12 (10,5-13)	11 (9-13)	12 (11-12)	11,7 (10,2 -13)	12 (11-13)
МЖП мм, через 90 дней	11 (8-12)	11 (8-14)	11 (9-11,5)	12 (9-14)	10 (7-12)
% изменения МЖП через 90 дней	-9,09 (-23; 0)	-4,5 (-7,7; 0)	-11,6 (-16,5; -8,3)	-7,1 (-17,4; 20,4)	-11,5 (-34; 0)
Толщина задней стенки левого желудочка, мм					
ЗСЛЖ мм, исходно	10,5 (10-12)	10,5 (9-12)	11,5 (10,5-12)	10,5 (10,2-11,7)	10,5 (10-12)
ЗСЛЖ мм, через 90 дней	10 (9-11)	9 (8-11)	10,5 (9,5-11,5)	11 (10-12)	9 (8-11)
% изменения ЗСЛЖ через 90 дней	-10 (-25,9; 0)	-10 (-28,5; 0)	-8,3 (-17,5; -6,9)	-1,4 (-9,3; 8,5)	-13,1 (-7,5; -36,6)
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм					
КДР мм, исходно	48 (45-51)	46 (45-50)	50 (46-53)	49 (46,5-50,5)	48 (44-51)
КДР мм, через 90 дней	50 (46-53)	47 (41-51)	51,5 (48-55)	47 (43-50)	51 (46,5-54)
% изменения КДР через 90 дней	2,12 (-3,1; 8,3)	0 (-6,6; 2,1)	0,9 (-0,5; 13,3)	1,04 (-3,5; 4,7)	2,2 (0; 13,3)
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм					
КСР мм, исходно	31 (30-34)	31,5 (30-36)	31,5 (30-39)	30 (28-31,5)	32 (30-34)
КСР мм, через 90 дней	33 (31-36)	32,5 (23-36)	31 (29-39)	30 (27-33) ^{§§}	35 (32-43) ^{††}

% изменения КСР через 90 дней	3,2 (-2,8; 13,4)	0 (-11,1; 3,1)	-1,2 (-4,6; 3,7)	3,5 (-6; 12,3)	9,3 (3,2 -27,5)
Конечно-диастолический объем, мл					
КДО мл, исходно	100 (88-120)	95 (81-109)	104,5 (85-124)	99 (88,5-105)	105 (92-124)
КДО мл, через 90 дней	118,5 (99-140)	114 (93-126)	129 (113-144)	101,5 (87-115) ^{§§}	124 (109-144)
% изменения КДО через 90 дней	8,8 (-1,73; 36,6)	0 (-5,3; 22,5)	11,1 (-0,2; 39,6)	4,08 (-8,7; 13,6)	26,2 (1,2 – 42,6)
Конечно-систолический объем, мл					
КСО мл, исходно	42 (35-53)	35,5 (30-44)	40 (36-60)	33,5 (31-45) [§]	53 (43-61) †
КСО мл, через 90 дней	50 (37,5-60)	34 (31-41)	58 (44,5-85,5) *	43 (28-50) ^{§§}	55 (50-76) ††
% изменения КСО через 90 дней	8,5 (-11,4; 37,5)	0 (-26,6; 25,5)	28,7 (0,8; 103)	5,8 (-9,1; 23,7)	4,25 (-5,4; 45,6)
Конечно-диастолический индекс, мл/м2					
КДИ мл/м2, исходно	53 (45,9-58,1)	49,9 (43,5-54,7)	53,9 (45,3-65,7)	51,5 (45,05 -56,8)	54,3 (50-64,9)
КДИ мл/м2, через 90 дней	64,9 (54-75)	61,2 (45,6-70,7)	67 (57,4-87,6)	54,9 (46,2-66,7) ^{§§}	68,1 (60,3-76,3)
% изменения КДИ через 90 дней	20,23 (0,34- 46,2)	15,1 (-10,2; 38,6)	25,5 (5,5-45,5)	6,2 (-7,4; 17)	43,2 (2,9-63,9)
Конечно-систолический индекс, мл/м2					
КСИ мл/м2, исходно	22,2 (18,6-27,9)	18,9 (16,1-22,7)	19,9 (18,6-29,8)	19,1 (15,7-24,1) [§]	27,9 (24-33,4) †

КСИ мл/м2, через 90 дней	26,2 (19,6-32,9)	17,7 (14,4-24,6)	26,9 (21,5-40,2) *	23,9 (14,2-28,2) §§	29,3 (26-40,9) ††
% изменения КСИ через 90 дней	10,8 (-10,7; 47,3)	1,21 (-26,7; 46,9)	29,6 (2,1 - 45,2)	7,4 (-8,7; 28,6)	8,2 (-6,2; 57,7)

Примечание: †- $p < 0,05$ - различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и комбинацией ГПМ с МВО исходно; †† - $p < 0,05$ - различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и комбинацией ГПМ с МВО через 90 дней; * - $p < 0,05$ - различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и изолированной МВО; § - $p < 0,05$ - различие между группой с сочетанием ГПМ с МВО и изолированным ГПМ исходно; §§ - $p < 0,05$ - различие между группой с сочетанием ГПМ с МВО и изолированным ГПМ через 90 дней.

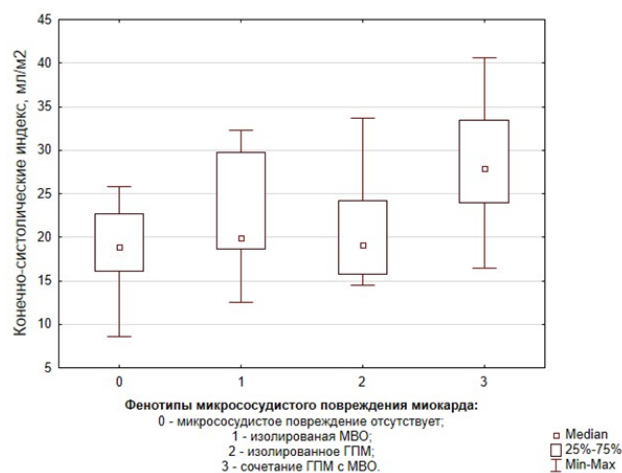


Рисунок 27. Сравнение КСИ на 7-е сутки после острого инфаркта миокарда по данным Эхо-КГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

Через 3 месяца после индексного коронарного события в группе сочетания ГПМ с МВО сохранялись большие размеры полостей ЛЖ в сравнении с пациентами с отсутствием микрососудистого повреждения, а также с изолированным феноменом ГПМ (Рисунок 28). В группе с изолированной МВО наблюдалось значимое увеличение параметров КСО (58мл(44,5-85,5) vs 34мл(31-41), $p=0,005$) и КСИ (26,9мл/м²(21,5-40,2) vs 17,7мл/м²(14,4-24,6), $p=0,04$), в сравнении с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало.

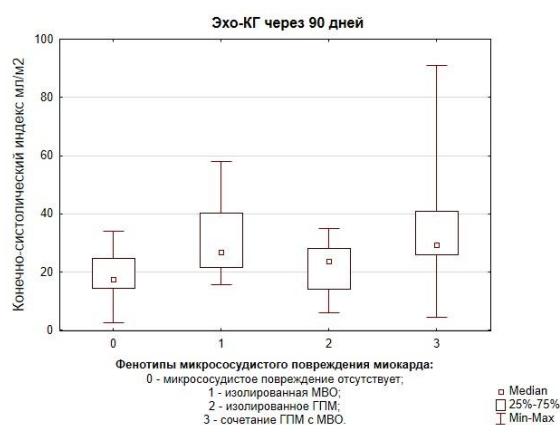


Рисунок 28. Сравнение КСИ через 90±10 дней после острого инфаркта миокарда по данным Эхо-КГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

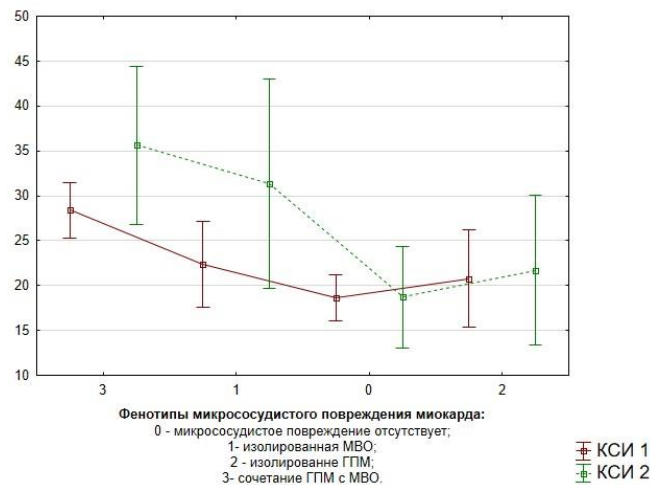


Рисунок 29. Динамика КСИ по данным Эхо-КГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

При анализе объемных показателей ЛЖ в динамике всех включенных пациентов, неблагоприятное ремоделирование ЛЖ было выявлено у 19 (33,3%) пациентов. Изучая связь развития неблагоприятного ремоделирования миокарда в зависимости от наличия разных фенотипов микрососудистого повреждения, установлено, что у 8-ми (42,1%) пациентов было выявлено сочетание феноменов микрососудистого повреждения, у пятерых (26,3%) определялась изолированная МВО, у двоих (10,5%) визуализировалось изолированное ГПМ и четверо (21,1%) пациентов были с отсутствием микрососудистого повреждения. Корреляций между неблагоприятным ремоделированием ЛЖ и комбинацией ГПМ с МВО не обнаружено.

3.6.2 Динамика показателей сократительной функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения после острого инфаркта миокарда

В динамике были изучены следующие эхокардиографические показатели: ФВ в В-режиме и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС), результаты представлены в Таблице 27.

Таблица 27. Показатели сократительной функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ

Показатели	Все пациенты, n 57	Отсутствие микрососудистог о повреждения, n 18	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание ГПМ с МВО, n 20
Фракция выброса ЛЖ, %					
ФВ %, исходно	58 (51-65)	64 (60-68)	56 (51-61) *	62,1 (58-66) §	49 (47-56) †
ФВ %, через 90 дней	59 (51-66)	65 (62-70)	55 (54-66)	61,5 (54-71) §§	51 (46-59) ††
% изменения ФВ через 90 дней	1,83 (-7,9; 14,7)	7,5 (0-15)	0,94 (-7,4; 5,5)	2,3 (-7,1; 4,7)	1,9 (-4,6; 21,6)
Индекс нарушения локальной сократимости					
ИНЛС, исходно	1,38 (1,12-1,62)	1,12 (1,0-1,25)	1,41 (1,31-1,56) *	1,19 (1,06-1,5) §	1,56 (1,31-1,81) †
ИНЛС, через 90 дней	1,25 (1,0-1,5)	1,06 (1,0-1,12)	1,12 (1,0-1,5)	1,25 (1,0-1,3) §§	1,56 (1,31-1,69) ††
% изменения ИНЛС через 90 дней	-9,02 (-19; 0)				

Примечание: †- $p < 0,05$ - различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и комбинацией ГПМ с МВО исходно; †† - $p < 0,05$ - различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и комбинацией ГПМ с МВО через 90 дней; * - $p < 0,05$ - различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и изолированной МВО; § - $p < 0,05$ - различие между группой с сочетанием ГПМ с МВО и изолированным ГПМ исходно; §§ - $p < 0,05$ - различие между группой с сочетанием ГПМ с МВО и изолированным ГПМ через 90 дней.

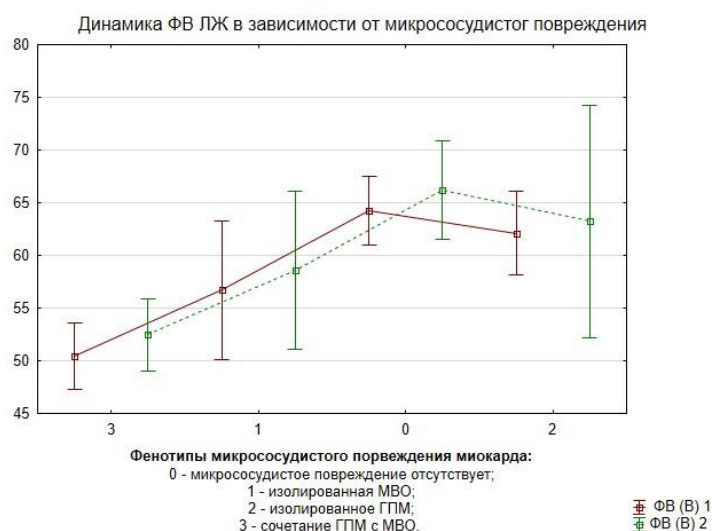


Рисунок 30. Динамика ФВ ЛЖ по данным Эхо-КГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения в ранний и отдаленный постинфарктный период.

Установлено, что сочетание феноменов ГПМ и МВО является независимым предиктором снижения сократительной функции миокарда по данным логистического регрессионного анализа, как в ранний (отношение шансов = 1,1; 95% доверительный интервал 1,02-1,19; $p=0,005$), так и поздний постинфарктный период (0,92; 1,5-18,87, $p=0,01$). Наличие изолированного ГПМ не показало влияния на ФВ ЛЖ (1,08; 0,99-1,18, $p=0,07$). Изолированная МВО продемонстрировала статистически значимую связь со снижением ФВ ЛЖ по данным сравнительного анализа, в то же время логистический регрессионный анализ данных взаимосвязей не продемонстрировал.

Помимо сочетания феноменов МВО с ГПМ, размер МВО является независимым предиктором снижения сократительной функции ЛЖ, как для раннего (отношение шансов=1,6; 95% доверительный интервал 0,3-2,28), так и для позднего постинфарктного периода (1,6; 0,3-2,28) по результатам логистического регрессионного анализа, $p<0,05$ для всех. ROC-анализ продемонстрировал, что размер МВО по данным МРТ сердца с контрастным усилением способна с чувствительностью 91% и специфичностью 67% определять снижение ФВ ЛЖ (Рисунок 31).

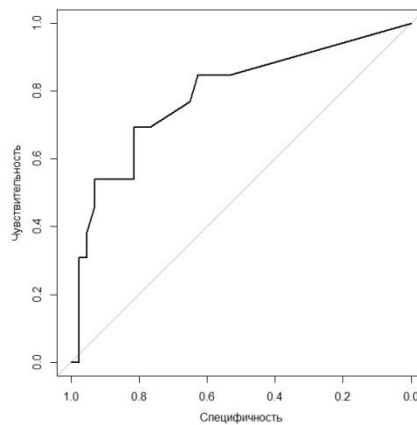


Рисунок 31. ROC-анализ связи размера МВО с ФВ ЛЖ, измеренной с помощью Эхо-КГ, через 3 месяца после ОИМ (Размер МВО AUC=0,82).

Учитывая высокую предсказательную способность площади МВО, используя отношения шансов был установлен размер $MVO \geq 1,4\%$, при котором следует прогнозировать снижение ФВ ниже 50% как в ранний, так и поздний постинфарктный период (OD 13,333; CI: 3.04-58.3; $p=0,0069$).

3.6.3 Показатели массы миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда по данным Эхо-КГ в зависимости от микрососудистого повреждения

Для оценки наличия гипертрофии ЛЖ и ее типа проводилось изучение следующих параметров: масса миокарда (ММ), индекс массы миокарда (ИММ), относительная толщина стенки миокарда (ОТС). Полученные показатели представлены в Таблице 28 и 29. Статистически значимых различий при анализе показателей массы миокарда между группами не получено. Помимо этого, анализировалась динамика вышеуказанных параметров через 3 месяца после ОИМ. Изменения ИММ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения в динамике представлены на Рисунке 32. К третьему месяцу отмечалось уменьшение ИММ при наличии комбинации МВО и ГПМ, а также при отсутствии феноменов микрососудистого повреждения. У пациентов с наличием изолированных вариантов МВО и ГПМ значимой динамики по ИММ не наблюдалось.

Таблица 28. Показатели массы миокарда левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ

Показатели	Все пациенты, n 57	Отсутствие микрососудистого повреждения, n 18	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание ГПМ с МВО, n 20
Масса миокарда, г					
ММ г, исходно	206,5 (171-232)	181,5 (162-225)	217,5 (205-230)	201,5 (172,5-255)	206 (181-239)
ММ г, через 90 дней	180 (149-238)	161 (136-243)	206,5 (188-238)	211 (149-247)	163 (142-198)
% изменения ММ через 90 дней	-9,5 (-24,5; 3,6)	-6,6 (-36,4; 0)	-9,2 (-17,6; 5,1)	-3,9 (-19,9; 0,03)	-8,6 (-36,6; 10,8)
Индекс массы миокарда, г/м ²					
ИММ г/м ² , исходно	106 (95-125)	96 (79-122)	109,5 (99-125)	108,5 (98,5-127)	108 (97-126)
ИММ г/м ² , через 90 дней	93 (76-122)	91 (68-109)	114,5 (91,5- 124,5)	109 (84-138)	85 (76-103)
% изменения ИММ через 90 дней	-11,47 (-31; 4,3)	-6,2 (-38; 0)	-10,9 (-14,5; 4,9)	-4,6 (-18,7; 4,8)	-9,9 (-26,1; 8)
Относительная толщина стенки левого желудочка, см					
ОТС см, исходно	0,45 (0,42-0,52)	0,44 (0,40-0,51)	0,47 (0,43-0,50)	0,46 (0,43-0,52)	0,46 (0,41-0,53)
ОТС см, через 90 дней	0,43 (0,34-0,53)	0,43 (0,36-0,54)	0,41 (0,34-0,47)	0,55 (0,34-0,65)	0,41 (0,28-0,49)

Примечание: ММ – масса миокарда, ИММ – индекс массы миокарда, ОТС – относительная толщина стенки, МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

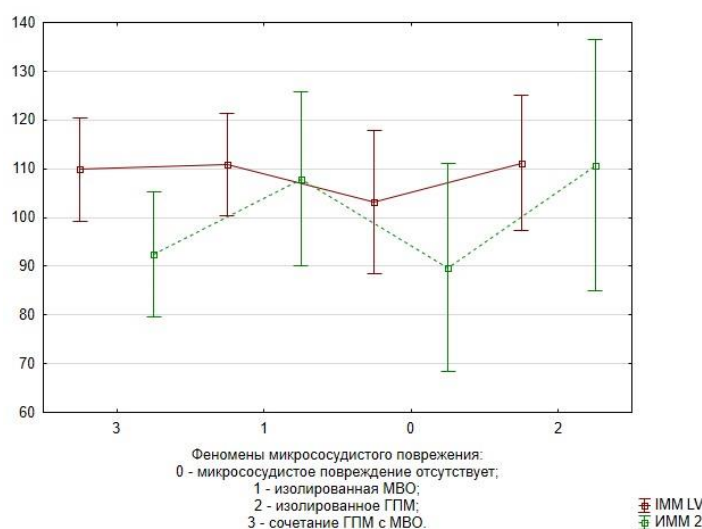


Рисунок 32. Динамика индекса массы миокарда по данным Эхо-КГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

У каждого обследованного пациента проводилась оценка наличия гипертрофии левого желудочка (Таблица 32) и ее тип в зависимости от представленного фенотипа микрососудистого повреждения, результаты представлены в Таблице 29. Различий по типу гипертрофии ЛЖ в зависимости от типа микрососудистого повреждения выявлено не было.

Таблица 29. Распределение пациентов с разными фенотипами микрососудистого повреждения по типу ГЛЖ, n (%)

Фенотипы микрососудистого повреждения	Концентрическое ремоделирование ЛЖ n (%)	Концентрическая ГЛЖ n (%)	Эксцентрическая ГЛЖ n (%)	Отсутствие ГЛЖ n (%)
Отсутствие МВО и ГПМ, n 18	4 (22,2)	3 (16,7)	2 (11,1)	9 (50)
Изолированная МВО, n 10	4 (40)	2 (20)	1 (10)	3 (30)
Изолированное ГПМ, n 9	2 (22,2)	2 (22,2)	1 (11,1)	4 (44,5)
Сочетание ГПМ с МВО, n 20	7 (35)	5 (25)	4 (20)	4 (20)

3.6.4 Динамика показателей насосной функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения после острого инфаркта миокарда

Проведен анализ УО, СИ и ЧСС на 7-е сутки после ОИМ и через 3 месяца, данные анализа представлены в Таблице 30. Значения по оцениваемым показателям были сопоставимы в группах больных и находились в пределах нормальных значений. В динамике отмечено увеличение УО ЛЖ у всех пациентов вне зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

Согласно полученным данным не показано влияния разных фенотипов микрососудистого повреждения на показатели насосной функции сердца.

Таблица 30. Показатели насосной функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ

Показатели	Все пациенты, n 57	Отсутствие микрососудистог о повреждения, n 18	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание ГПМ с МВО, n 20
Ударный объем, мл					
УО мл, исходно	58 (48-67)	62 (48-68)	60 (45-63)	60,5 (57-66,5)	56 (47-65)
УО мл, через 90 дней	72 (60-79)	72 (59-95)	75 (67,5-86)	64,5 (53-75,5)	72 (62-75)
% изменения УО через 90 дней	19,2 (0 - 54,8)	10,4 (-7,5; 30,6)	21,7 (6,7 - 41,7)	10,2 (-16,5; 18,7)	25,9 (2,8 – 61,2)
Сердечный индекс, л/мин/м ²					
СИ л/мин/м ² , исходно	2,1 (1,7-2,4)	1,8 (1,6-2,3)	1,9 (1,8-2,4)	2,1 (2,1-2,3)	2,1 (1,8-2,4)
СИ л/мин/м ² , через 90 дней	2,3 (2,0-3,0)	2,1 (1,9-3,0)	2,4 (1,9-3,2)	2,0 (1,7-2,5)	2,3 (2,1-2,9)
% изменения СИ через 90 дней	18,7 (-2,7; 43,3)	18,7 (-5,8; 38)	17,8 (-7,6; 37)	4,7 (-20,4; 11,9)	16 (8,6 – 46,6)

Примечание: УО – ударный объем, СИ – сердечный индекс, МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

3.6.5 Оценка диастолической функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения после острого инфаркта миокарда

Нами были исследованы показатели диастолической функции левого желудочка на 7-е сутки после ОИМ и через 3 месяца после (Таблица 31-32).

Диастолическая дисфункция оценивалась по следующим показателям: трансмитральный кровоток - отношение пиковой скорости раннего диастолического (E) и предсердного (A) наполнения, “e’” - скорость раннего расслабления миокарда ЛЖ по мере подъема митрального кольца во время раннего наполнения ЛЖ, E/e’ - соотношение E-волны кровотока на митральном клапане к e’-волне, время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT-N=7090(мс)). У двоих пациентов (3,5%) из группы, где микрососудистое повреждение отсутствовало, диастолическая функция ЛЖ была не нарушена. У остальных пациентов диастолическая дисфункция была представлена тремя типами: 1 тип – нарушение расслабления; 2 тип – псевдонормальный тип; 3 тип – рестриктивный тип.

Сравнительный анализ показателей диастолической дисфункции в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения на 7-е сутки после ИМ продемонстрировал равнозначность параметров трансмитральных потоков между собой. Однако статистически значимо больше был индексированный объем ЛП в группах комбинации МВО и ГПМ, а также изолированного ГПМ, чем в группе с отсутствием микрососудистого повреждения. В группе с изолированной МВО наблюдалась тенденция к более выраженной дилатации ЛП, в сравнении с пациентами, у которых микрососудистого повреждения не наблюдалось (Таблица 31).

Тип диастолической дисфункции в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения представлен в Таблице 33.

Таблица 31. Показатели диастолической функции левого желудочка в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ

Показатели	Все пациенты, n 57	Отсутствие микрососудистог о повреждения, n 18	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание ГПМ с МВО, n 20
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²					
ЛПИ, исходно	29,5 (24,5-38)	25,2 (22,3-33,1)	29,3 (25,5-37,5)	36,6 (27,7-43,8) *	33,1 (27,2-39,7) †
ЛПИ, через 90 дней	34,7 (23,7-44,1)	23,7 (22,1-34,6)	39,8 (29,2-40,5)	34,7 (25,8-46,7)	32,3 (25,3-48,2) ††
Ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (e'), см/сек					
e', исходно	8 (5-10)	9 (6-10)	6 (5-9)	8 (8-11)	8 (5-10)
e', через 90 дней	8 (6-10)	10 (8-10)	7 (5-10)	7 (5-13)	7 (5,5-8,5)
Скорость трикуспидальной регургитации (V ФКтк), см/с					
V ФКтк, исходно	20 (10-25)	10 (9-24)	21 (10-28)	25 (24-30)	20 (14-26)
V ФКтк, через 90 дней	10 (6-21)	7 (4,5-14,5)	11,5 (7,5-24)	10 (5-16)	10,5 (10-25)
Пик E, см/с					
Пик E, исходно	69 (57-84)	67 (57-85)	71,3 (63-84)	63 (57,5-95)	69 (53-83)
Пик E, через 90 дней	58 (49-75)	64 (56-78)	60,5 (44,5-71)	56,5 (40,5-66,5)	57 (49-80)
Пик A, см/с					
Пик A, исходно	71,5 (60-88)	68 (60-86)	92 (72-99)	61 (46-75)	71 (56-88)
Пик A, через 90 дней	68 (56-80)	74 (66-80)	69,5 (59-83)	59 (51-71)	61,5 (49-78)
E/A					
E/A, исходно	0,88 (0,69-1,33)	0,91 (0,77-1,45)	0,79 (0,61-1,03)	1,2 (0,8-1,3)	0,8 (0,65-1,39)
E/A, через 90 дней	0,87 (0,62-1,26)	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-1,1)	0,9 (0,52-1,2)	0,92 (0,66-1,33)
E/e'					
E/e', исходно	8,7 (7-10,8)	8,8 (6,9-10,6)	9,4 (8,4-15)	8,1 (7,2-8,8)	8,67 (6,84-10,7)
E/e', через 90 дней	7,4 (6-8,8) **	7 (6,3-7,8)	6,1 (5,2-8,4)	6,6 (4,8-10,1)	8,1 (6,8-9,8)

Таблица 32. Распределение больных по соотношению Е/А в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ

Показатели	Все пациенты, n 57	Отсутствие микрососудистог о повреждения, n 18	Изолированная МВО, n 10	Изолированное ГПМ, n 9	Сочетание ГПМ с МВО, n 20
$E/A \leq 0,8$ (амп.Е ниже 50)	13 (22,9)	2 (11,1)	2 (20)	1 (12,5)	8 (38,1)
$0,82 \geq E/A \leq 2$	43 (75,4)	16 (88,9)	8 (80)	7 (87,5)	12 (57,1)
$E/A \geq 2$	1 (1,7)	-	-	-	1 (4,8)

Таблица 33. Распределение пациентов с разными фенотипами микрососудистого повреждения по типу диастолической дисфункции ЛЖ на 7-е сутки после инфаркта миокарда, n (%)

Фенотипы микрососудистого повреждения	Нормальная диастолическая функция n (%)	I тип диастолической дисфункции n (%)	II тип диастолической дисфункции n (%)	III тип диастолической дисфункции n (%)
Отсутствие МВО и ГПМ, n 19	2 (10,5)	3 (15,8)	14 (73,7)	0
Изолированная МВО, n 10	0	2 (20)	8 (80)	0
Изолированное ГПМ, n 9	0	1 (11,1)	8 (88,9)	0
Сочетание ГПМ с МВО, n 22	0	9 (40,9)	12 (54,5)	1 (4,6)

На 7-е сутки после ОИМ диастолическая дисфункция регистрировалась у 58 пациентов (96,7%). Сравнительный анализ типа диастолической дисфункции в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения статистически значимых различий не показал. У двух пациентов с отсутствием микрососудистого повреждения диастолическая функция ЛЖ была не нарушена. У одного пациента с комбинацией МВО и ГПМ зарегистрирован рестриктивный паттерн диастолической дисфункции. У большинства - 42 пациентов (70%), вне зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения, определялся псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ. Нарушение расслабления ЛЖ диагностировалось у 15 пациентов (25%).

К третьему месяцу после острого коронарного события соотношение пациентов с разными группами диастолической дисфункции значимо не менялось, распределение пациентов по типу диастолической дисфункции ЛЖ через 3 месяца после инфаркта миокарда в зависимости от разного фенотипа микрососудистого повреждения представлено в Таблице 34. Обращает внимание то, что в группе с комбинацией МВО и ГПМ

увеличилось количество пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции, но без статистической значимости.

Таблица 34. Распределение пациентов с разными фенотипами микрососудистого повреждения по типу диастолической дисфункции ЛЖ через 3 месяца после инфаркта миокарда, n (%)

Фенотипы микрососудистого повреждения	Нормальная диастолическая функция n (%)	I тип диастолической дисфункции n (%)	II тип диастолической дисфункции n (%)	III тип диастолической дисфункции n (%)
Отсутствие МВО и ГПМ, n 18	2 (11,1)	5 (27,8)	11 (61,1)	0
Изолированная МВО, n 10	0	3 (30)	7 (70)	0
Изолированное ГПМ, n 9	0	4 (44,4)	5 (55,6)	0
Сочетание ГПМ с МВО, n 20	0	5 (25)	12 (60)	3 (15)

При количественной оценке трансмитральных потоков в динамике вне зависимости от наличия микрососудистого повреждения, отмечена тенденция к снижению максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ (пика E) и максимальной скорости позднего предсердного наполнения (пика A). Значимого изменения комбинированного индекса E/A через три месяца после инфаркта миокарда не наблюдалось. Статистически значимо у всех пациентов наблюдалось снижение соотношения E/e' через три месяца.

Сравнительный анализ показателей диастолической дисфункции в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения через три месяца после коронарного события не продемонстрировал статистически значимых различий между группами, кроме индексированного объема ЛП. Группы комбинации МВО с ГПМ и изолированного ГПМ, не смотря на положительную динамику, показали более выраженную дилатацию ЛП, по сравнению с пациентами без микрососудистого повреждения.

Таким образом, нами проанализировано влияние фенотипов микрососудистого повреждения на структурно-функциональные показатели ЛЖ, массу миокарда ЛЖ, а также диастолическую функцию ЛЖ в ранний и отдаленный постинфарктный период. Продemonстрировано, что комбинация МВО с ГПМ у больных с первичным ИМпСТ как в ранний, так и поздний постинфарктный период прямо коррелирует с увеличением объемных показателей и снижением сократительной функции ЛЖ, а также прогнозирует неблагоприятное ремоделирование ЛЖ. Изолированная МВО также ассоциируется с более низкими значениями ФВ ЛЖ, в отличие от пациентов с отсутствием микрососудистого повреждения. При этом размер МВО прямо коррелирует со снижением сократительной функции ЛЖ. Нами впервые описаны структурно-функциональные параметры ЛЖ при изолированном феномене ГПМ в ранний и отдаленный постинфарктный период, показано, что объемные показатели ЛЖ и ФВ находятся в пределах нормальных значений и сопоставимы с группой без микрососудистого повреждения. При оценке диастолической функции ЛЖ наблюдалось статистически значимо большая дилатация ЛП у пациентов с микрососудистым повреждением в отличие от группы, где микрососудистое повреждение отсутствовало.

3.7 Определение ведущих факторов развития феноменов микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ

Для определения статистически значимых связей между предполагаемыми фактора риска и развитием микрососудистого повреждения миокарда был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и построением тепловых карт. Статистически значимую корреляцию с размером отека миокарда, ГПМ (%), площадью повреждения миокарда и МВО (%) продемонстрровали маркеры некроза миокарда, включая уровень тропонина-I (0,37-0,59), количество пораженных сегментов миокарда (0,34-

0,76) и КСИ (0,31-0,50, (Рисунок 27-29 в Приложении). Кроме того, все вышеуказанные показатели коррелировали друг с другом (0,34-0,59), а также отрицательно коррелировали с уровнем лимфоцитов на 1-й день после индексного события (-0,30; -0,45) и фракцией выброса (-0,32; -0,61) (Рисунок 27-29 в Приложении).

Далее был проведен корреляционный анализ между факторами риска и изолированным или сочетанным фенотипами микрососудистого повреждения. У пациентов с изолированным микрососудистым повреждением размер отека и размер повреждения миокарда положительно коррелировали с КДО по МРТ (0,54-0,63) и отрицательно с ФВ ЛЖ (-0,56 - 0,68, Рисунок 30-33 в Приложении).

У пациентов с сочетанным микрососудистым повреждением была выявлена выраженная положительная корреляция с размером отека, площадью повреждения миокарда, размером ГПМ (%) и МВО (%), а также три из четырех указанных показателей продемонстрировали более высокий балл по шкале GRACE (0,40 - 0,54), уровень тропонина I (0,39 - 0,60) и количество пораженных сегментов миокарда (0,48 - 0,76).

Для определения выраженности зависимости каждого из статистически значимых факторов риска и микрососудистого повреждения миокарда было применено ранжирование данных факторов по значимости при помощи модуля скрининга предикторов программы Statistica. Данный способ ранжирования был предварительно валидирован путем внесения в список предикторов переменных, определяющих указанные феномены (ГПМ %, МВО %). В число десяти ведущих факторов, определяющих развитие микрососудистого повреждения миокарда, вошли: уровень тропонина I, размер поврежденного миокарда, ФВ ЛЖ (В), КСИ ЛЖ, количество нейтрофилов на 1-е сутки после ИМпСТ, время боль-игла/боль-баллон, количество эритроцитов на 1-й день, размер отека (%), уровень моноцитов на 1-й день, уровень глюкозы. Прочие значимые факторы также приведены в Таблице 35.

Таблица 35. Ранжирование факторов риска развития феноменов микрососудистого повреждения миокарда по значимости (исключительно значимые факторы).

Переменная	Значение χ^2	p
Тропонин I (пик), нг/мл	35,25691	0,0001
Размер поврежденного миокарда, %	21,36303	0,0001
ФВ (В) ЛЖ на 7-е сутки, %	17,65426	0,0001
КСИ ЛЖ на 7-е сутки, мл/м ²	26,66585	0,0001
Нейтрофилы на 1-е сутки, %	26,40911	0,0001
Время боль-игла/боль-баллон, мин	31,17348	0,001
Эритроциты на 1-й день, 10 ¹² /л	37,50913	0,001
Размер отека миокарда, %	19,08895	0,001
Моноциты на 1-й день, %	22,92659	0,001
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	13,38086	0,001
КФК-МВ, Ед/л	13,35151	0,001
Время до реперфузии, мин	28,76314	0,001
Лейкоциты на 1-й день, 10 ⁹ /л	16,81130	0,002
Индекс трансмуральности, %	12,26471	0,002
КСО ЛЖ на 7-е сутки, мл	30,57899	0,002
Количество пораженных сегментов, п	12,12564	0,002
Лимфоциты на 1-й день, %	16,55469	0,002
КФК, Ед/л	33,44532	0,002
ФВ ЛЖ по МРТ (2-е сутки после ОИМ), %	11,91267	0,003
Лимфоциты на 7-й день, %	29,87893	0,003
GRACE, %	25,93200	0,004
Нейтрофилы на 7-й день, %	21,45938	0,006
РФМК на 1-й день	10,20424	0,006
Креатинин на 1-й день, мкмоль/л	20,98402	0,007
ИМТ, кг/м ²	9,71181	0,008
CRUSADE, %	20,76678	0,008
Тромбоциты на 5-6 день, 10 ⁹ /л	23,06409	0,011
КДО по МРТ (2-е сутки после ОИМ), мл	8,46418	0,015
КДИ на 7-е сутки, мл/м ²	15,65353	0,016
ЛПИ на 7-е сутки, мл/м ²	8,27179	0,016
ММ по МРТ (2-е сутки после ОИМ), г	21,62741	0,017
Фибриноген на 1-й день, г/л	21,58476	0,018
Нб на 1-й день, г/л	24,30533	0,023
Фибриноген 5-6 день, г/л	17,69035	0,024
Возраст, лет	28,51692	0,027

СРБ, мг/л	16,58660	0,035
-----------	----------	-------

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КСИ – конечно-систолический индекс, КСО – конечно-систолический объем, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, ИМТ – индекс массы тела, КДО – конечно-диастолический объем, КДИ – конечно-диастолический индекс, ЛПИ – индексированный объем левого предсердия, ММ – масса миокарда, Hb – гемоглобин, СРБ – С реактивный белок.

Таким образом, используя метод ранжирования факторов по значимости, показано, что наиболее значимые корреляции получены между наличием микрососудистого повреждения и размером некроза миокарда (уровень тропонина-I и размер некроза по данным МРТ), временем ишемии, размером «зоны риска». Помимо этого, еще раз продемонстрирована зависимость между снижением ФВ ЛЖ и наличием микрососудистого повреждения миокарда.

3.8 Прогнозирование развития феноменов микрососудистого повреждения при первичном ИМпST

С целью улучшения существующих способов прогнозирования феноменов микрососудистого повреждения миокарда была поставлена задача разработать интеллектуальную систему поддержки принятия решений на основании факторов, способствующих развитию изолированных или сочетанного фенотипов. На первом этапе разработки данного инструмента был проведен дискриминантный анализ с целью оценки возможности кластеризации пациентов по фенотипам микрососудистого повреждения миокарда на основании факторов с высокой стратифицирующей мощностью. Для этого все количественные факторы (переменные) были условно подразделены на группы (базовые клинические, клинико-инструментальные, лабораторные в 1-й или 5-7-й день после индексного события). Включение в анализ исключительно базовых клинических факторов (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон,

холестерин, ТАГ, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин I) не позволило достичь удовлетворительной кластеризации пациентов (Рисунок 34).

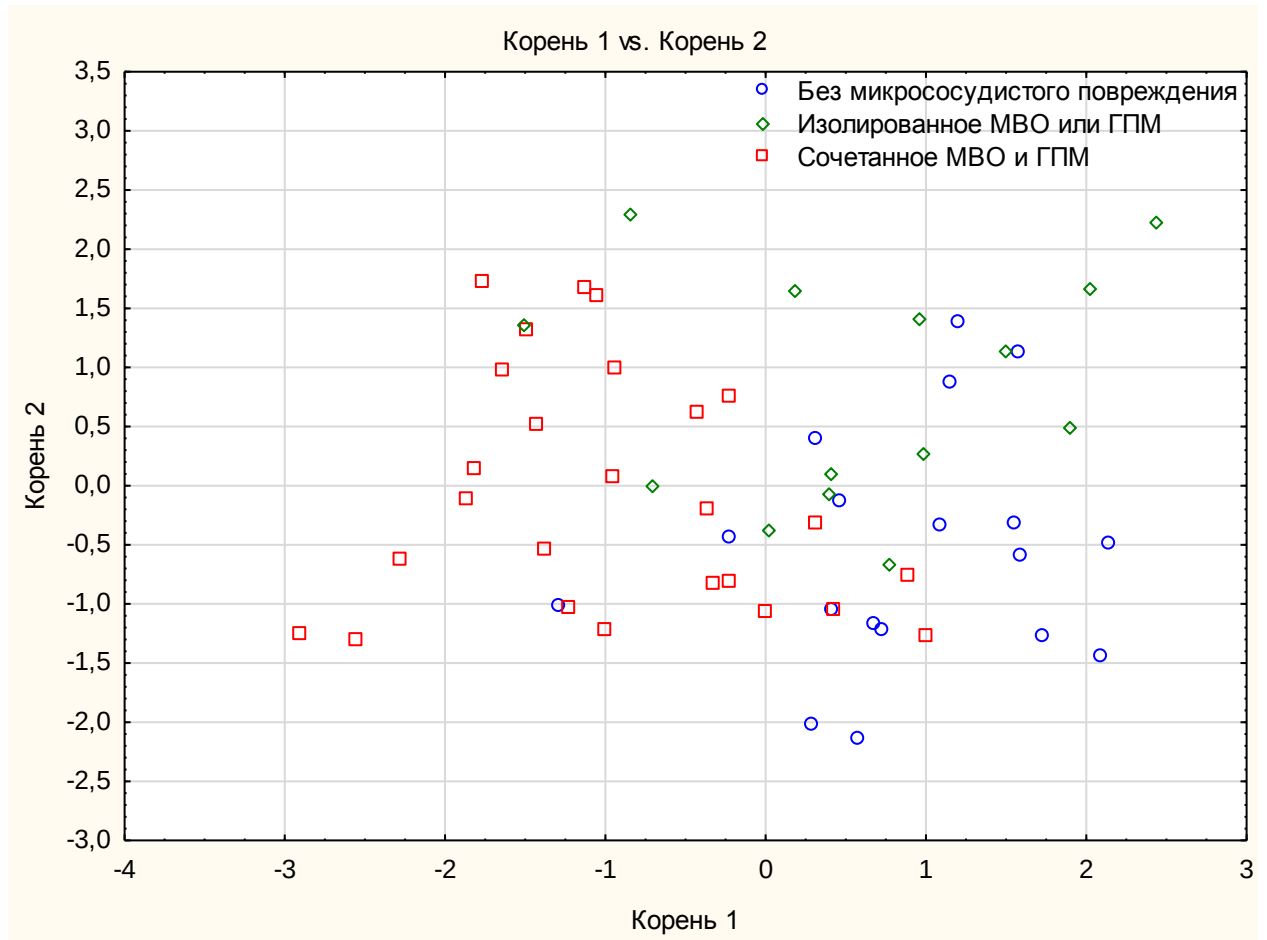


Рисунок 34. Результаты стратификации пациентов с микрососудистым повреждением миокарда по изолированному и сочетанному фенотипам на основании дискриминантного анализа с включением исключительно базовых клинических факторов (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон, холестерин, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин I, СКФ).

Добавление к базовым клиническим факторам эхокардиографических факторов незначительно улучшило дискриминирующую мощность модели (Рисунок 35).

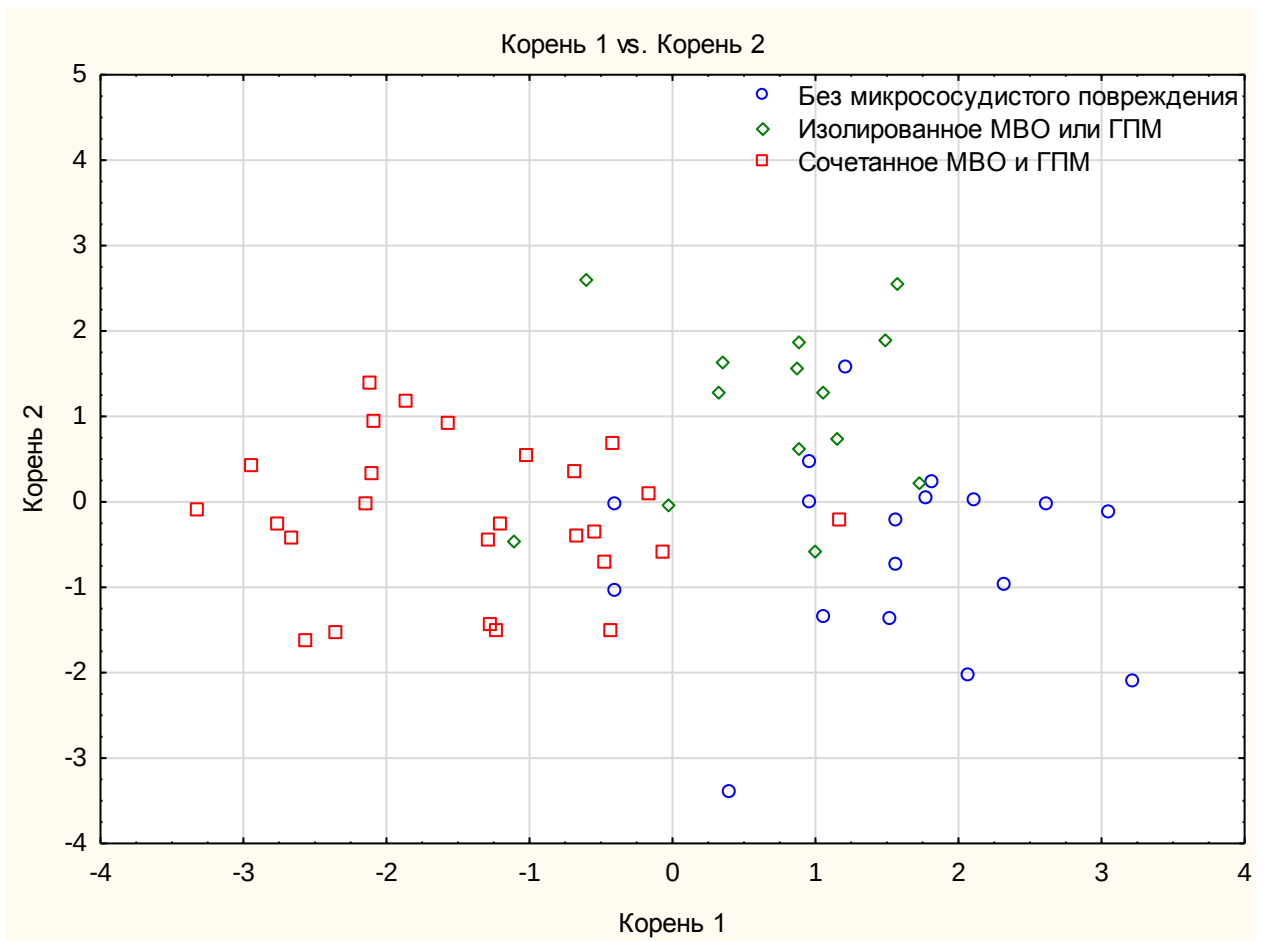


Рисунок 35. Результаты стратификации пациентов с микрососудистым повреждением миокарда по изолированному и сочетанному фенотипам на основании дискриминантного анализа с включением базовых клинических и эхокардиографических факторов (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон, холестерин, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин I, СКФ, ФВ в блоке, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО, ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ).

Добавление лабораторных показателей улучшило их дискриминирующую способность, однако также не позволило обеспечить удовлетворительную дискриминирующую мощность моделей (Рисунок 36, Рисунок 37).

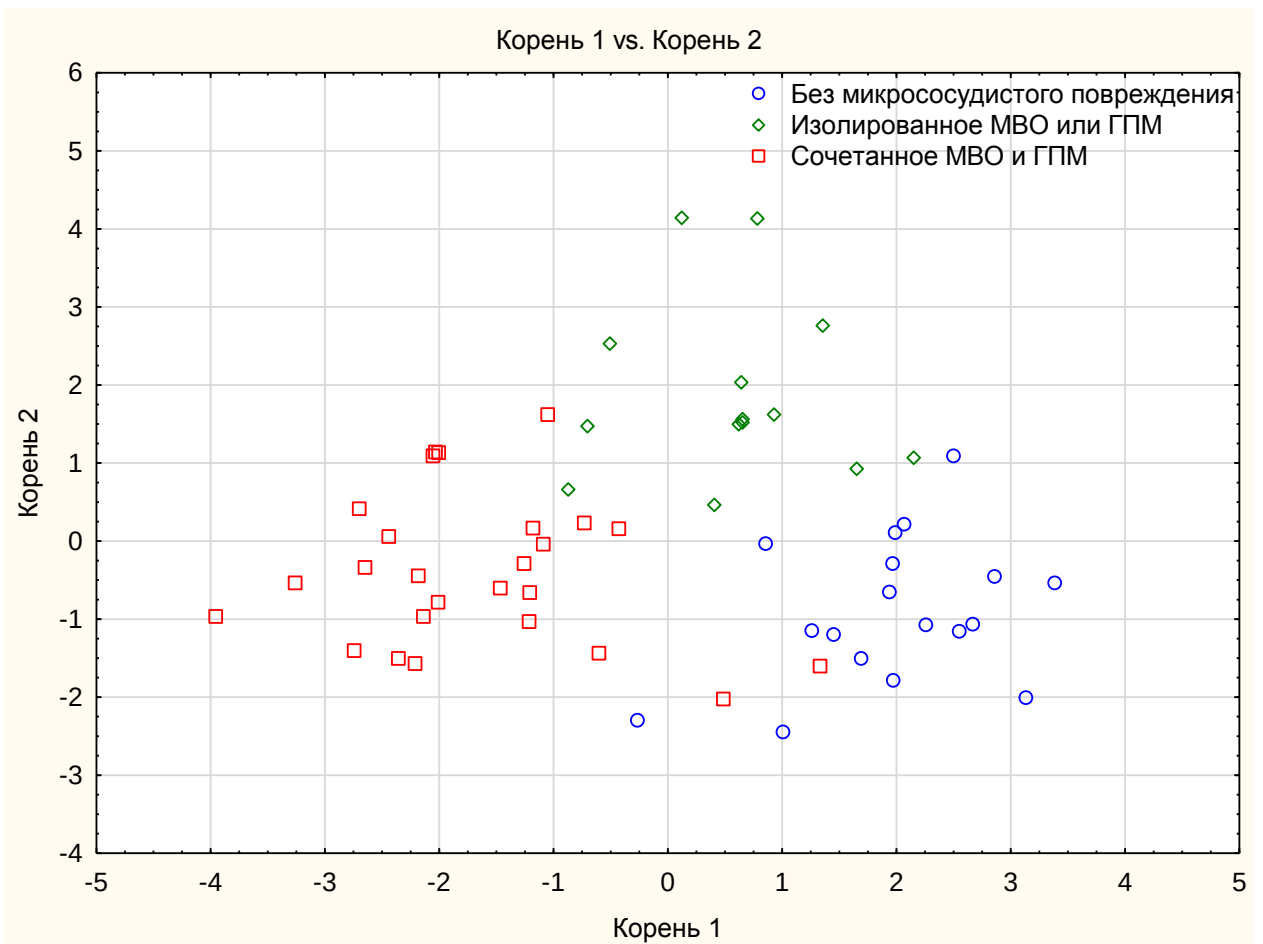


Рисунок 36. Результаты стратификации пациентов с микрососудистым повреждением миокарда по изолированному и сочетанному фенотипам на основании дискриминантного анализа с включением базовых клинических факторов, эхокардиографических и лабораторных факторов в 1-й день после индексного события (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон, холестерин, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин I, СКФ, ФВ в блоке, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО, ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ, СРБ, СОЭ, фибриноген, РФМК, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы).

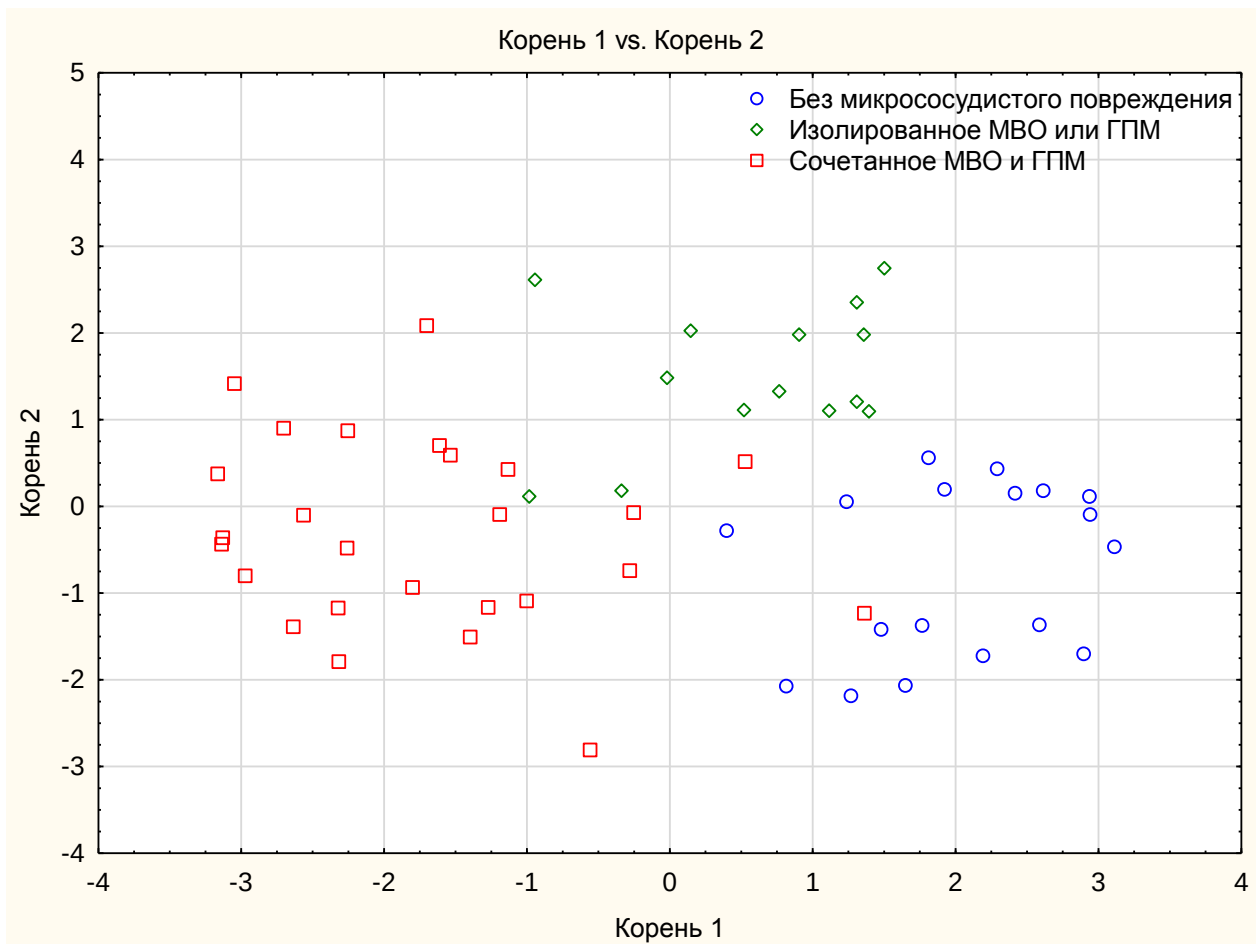


Рисунок 37. Результаты стратификации пациентов с микрососудистым повреждением миокарда по изолированному и сочетанному фенотипам на основании дискриминантного анализа с включением базовых клинических факторов, эхокардиографических и лабораторных факторов в 5-7-й день после индексного события (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон, холестерин, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин-I, СКФ, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО, ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ, СРБ, СОЭ, фибриноген, РФМК, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы).

Добавление к базовым клиническим факторам и эхокардиографических, и МРТ-факторов существенно улучшило дискриминирующую способность модели, однако все равно не позволило надежно кластеризовать фенотипы микрососудистого повреждения миокарда (Рисунок 38).

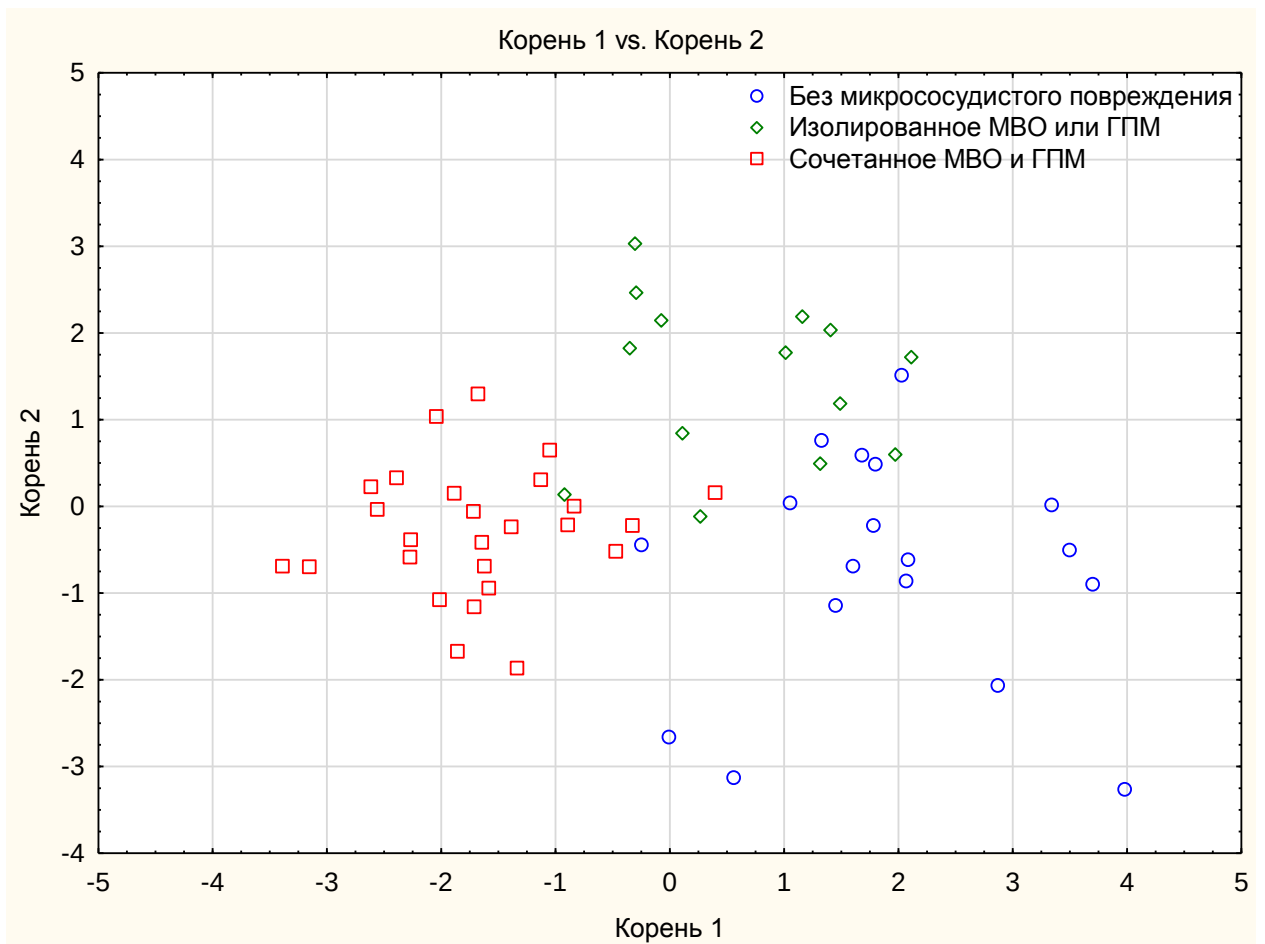


Рисунок 38. Результаты стратификации пациентов с микрососудистым повреждением миокарда по изолированному и сочетанному фенотипам на основании дискриминантного анализа с включением базовых клинических факторов, эхокардиографических, МРТ-факторов и лабораторных факторов в 5-7-й день после индексного события (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон, холестерин, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин I, СКФ, ФВ в блоке, ФВ по МРТ, КДО по МРТ, ММ по МРТ, процент отека миокарда, площадь повреждения миокарда, количество пораженных сегментов миокарда, индекс трансмуральности, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО, ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ).

Добавление к базовым клиническим, эхокардиографическим и МРТ-факторам лабораторных факторов в 5-7-й и особенно 1-й день после индексного события позволило достичь оптимальной дискриминирующей способности модели (Рисунок 39 и Рисунок 40).

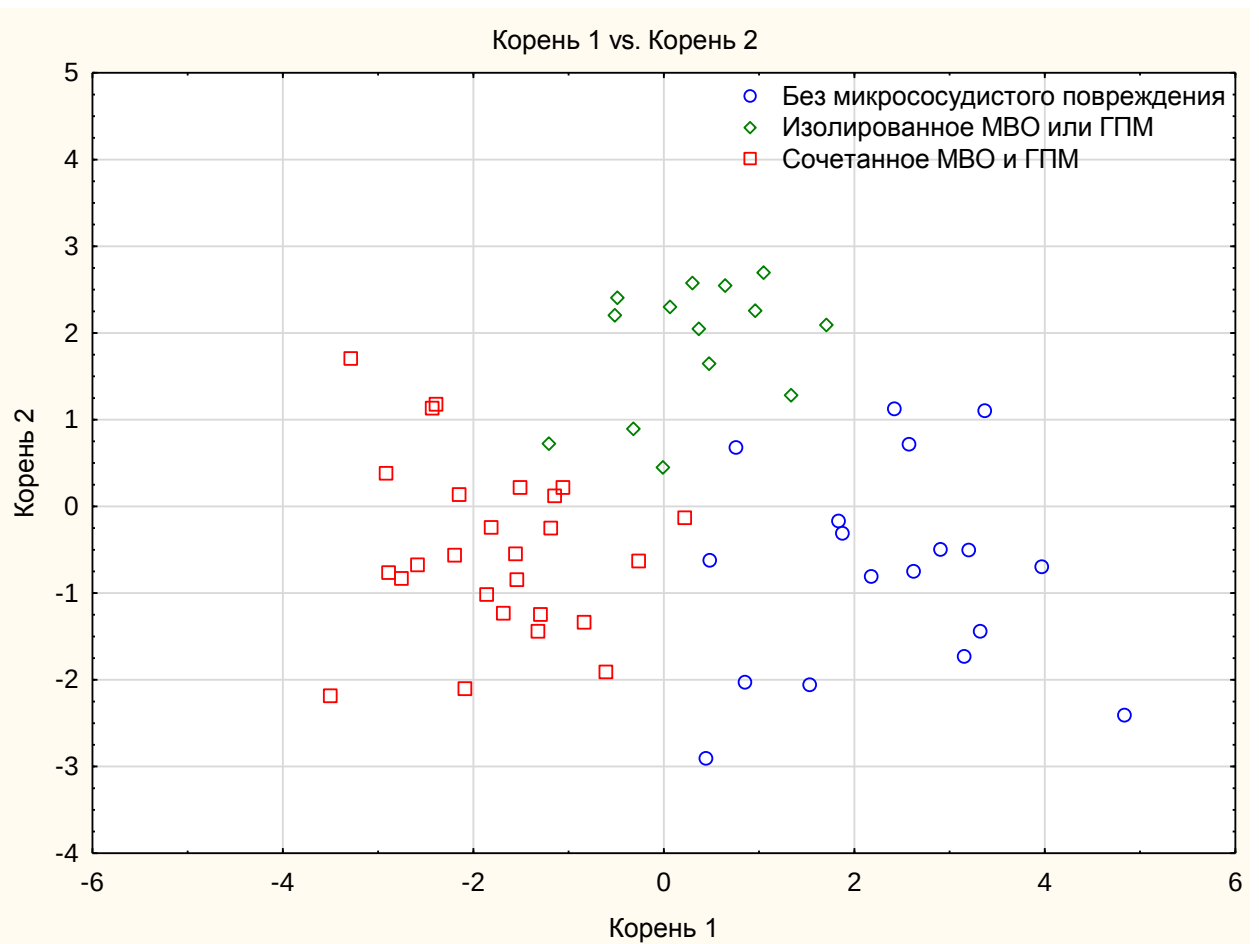


Рисунок 39. Результаты стратификации пациентов с микрососудистым повреждением миокарда по изолированному и сочетанному фенотипам на основании дискриминантного анализа с включением базовых клинических факторов, эхокардиографических и лабораторных факторов в 5-7-й день после индексного события (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон, холестерин, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин I, СКФ, ФВ в блоке, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО, ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ, СРБ, СОЭ, фибриноген, РФМК, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы).

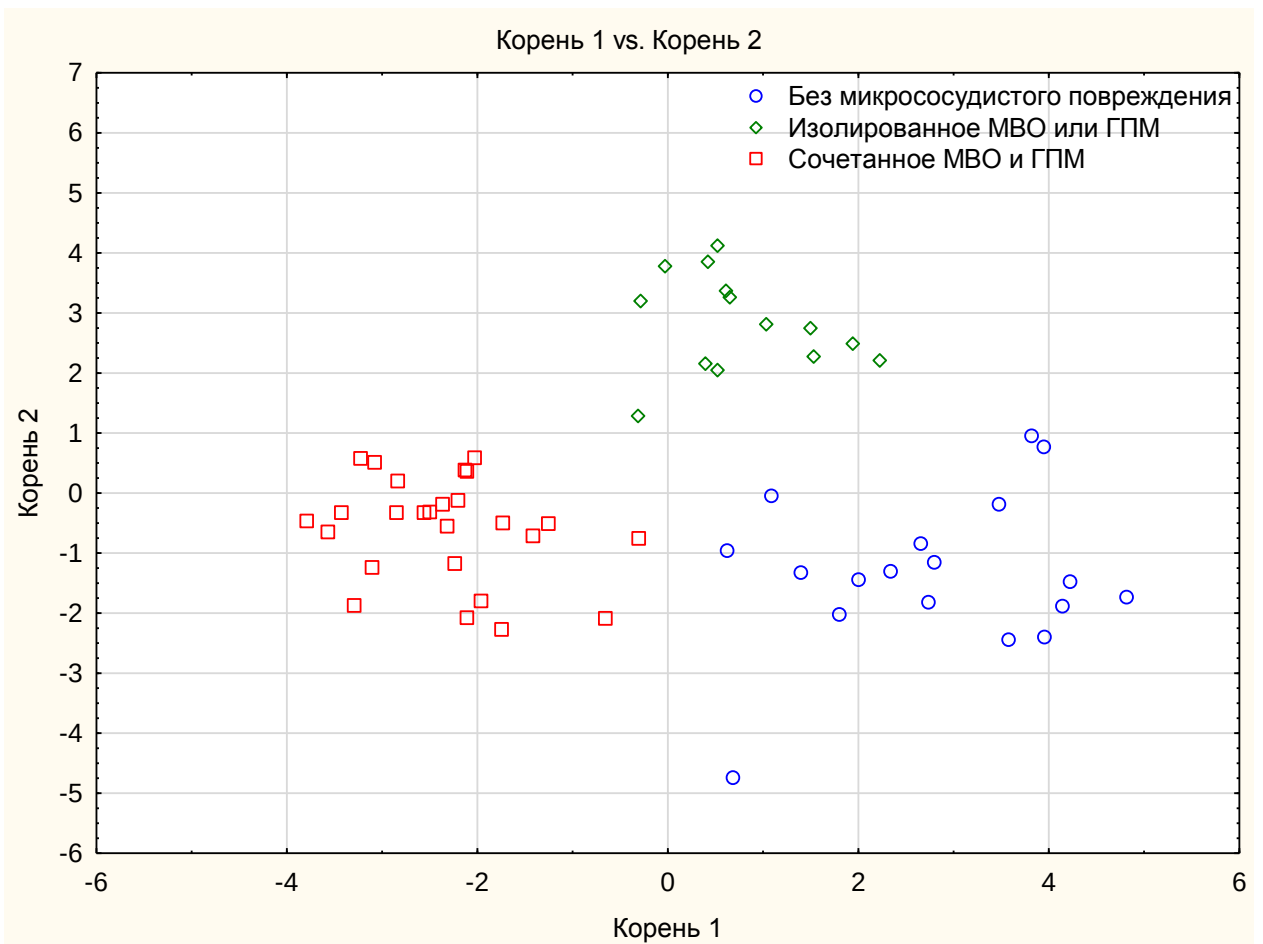


Рисунок 40. Результаты стратификации пациентов с микрососудистым повреждением миокарда по изолированному и сочетанному фенотипам на основании дискриминантного анализа с включением базовых клинических факторов, эхокардиографических и лабораторных факторов в 1-й день после индексного события (возраст, ИМТ, GRACE, CRUSADE, время до реперфузии, время боль-игла/боль-баллон, холестерин, глюкоза, КФК, КФК-МВ, тропонин I, СКФ, ФВ в блоке, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО, ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ, СРБ, СОЭ, фибриноген, РФМК, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы).

На основании выделенных в ходе многомерного анализа данных факторов (возраст, ИМТ, наследственный анамнез, терапия до ИМпST, ожирение, ГБ, СД, класс Killip, локализация ИМпST, балл по шкале GRACE, время боль-игла/боль-баллон, время до реперфузии, способ реперфузии, кровотоков по шкале TIMI, уровень холестерина, уровень глюкозы, КФК, КФК-МВ, тропонин I, уровень фибриногена, РФМК, тромбоцитов, эритроцитов, Hb, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов на 1-й день после индексного события, СКФ, ФВ в 1-й день, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО,

ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ) было разработано четыре нейросети (Таблица 36), которые характеризовались 100%-ной эффективностью обучения и в среднем 75%-ной эффективностью тестирования и валидации (при этом обучение, тестирование и валидация происходили на трех подмассивах одного массива данных в соотношении размеров 70%/15%/15%) и, таким образом, верно определяли 54 исхода из 58 (93% исходов):

Таблица 36. Параметры разработанных нейросетей для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения миокарда. MLP - многослойный перцептрон.

Имя нейросети	Эффективность			Алгоритм обучения	Функция ошибки	Метод скрытой активации	Метод активации на выходе
	Обучение	Тестирование	Валидация				
MLP 52-9-3	100,00	87,50	62,50	BFGS 46	Entropy	Tanh	Softmax
MLP 52-10-3	100,00	75,00	75,00	BFGS 49	Entropy	Tanh	Softmax
MLP 52-18-3	100,00	75,00	75,00	BFGS 18	Entropy	Logistic	Softmax
MLP 52-24-3	100,00	75,00	75,00	BFGS 17	Entropy	Logistic	Softmax

Поскольку разработка нейросетей для прогнозирования исходов в биомедицине в обязательном порядке предусматривает их кросс-валидацию на независимых выборках, была произведена генерация четырех виртуальных выборок пациентов в облаке вероятностей переменных при помощи бутстрэппинга. Три из четырех нейросетей (MLP 52-10-3, MLP 52-18-3 и MLP-24-3) продемонстрировали более чем 90% точность на всех четырех когортах, что свидетельствовало об их удовлетворительной кросс-валидации (Таблица 37-40 в Приложении). Первая нейросеть (MLP 52-18-3) показала точность в 94,4%, вторая (MLP 52-10-3) - в 93,5%, четвертая (MLP-24-3) - в 94,0% случаев (Таблица 37-40 в Приложении). Можно сделать вывод, что указанные три нейросети могут быть успешно использованы в персонифицированном прогнозировании микрососудистого повреждения миокарда после ИМпСТ. Выборка, используемая для создания нейросети, была гомогенной, без outliers.

Таким образом, внедрение нейросетей в практику врача кардиолога возможно позволит персонифицированно подходить к ведению каждого пациента с ИМ. Использование данного аналитического инструмента станет дополнительным маркером при ранней стратификации риска

неблагоприятных исходов, а также выбора наиболее оптимальной тактики лечения, максимально учитывающей риски тромботических и геморрагических событий у пациентов после ИМ.

3.9 Анализ почечного повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после выполнения КАГ и МРТ с контрастным усилением

Ведение контрастных препаратов приводит к развитию острого почечного повреждения, обозначаемого как контраст-индуцированная нефропатия (КИН). В наибольшей степени КИН ассоциирована с внутриаартериальным ведением контраста. Однако нефротоксичностью так же обладают и гадолинийсодержащие препараты, используемые при проведении МРТ сердца, и согласно документу от American College of Radiology и National Kidney Foundation существует риск развития КИН после проведения данного исследования. Принимая во внимание, что в нашей работе пациентам за короткий промежуток времени выполняли два исследования с ведением контрастных препаратов, одной из задач стало оценить почечное повреждение в течение госпитального периода и определить насколько безопасной является данная тактика обследования пациентов.

При оценке стадий ХБП при поступлении выявлено, что у 13 пациентов (21,6%) функция почек была в норме, у 11 пациентов (18,3%) была диагностирована стадия 1 ХБП, у 27 (45%) – стадия 2 ХБП и у 9 пациентов (15%) выявлена стадия 3а ХБП. Пациенты с ХБП 3б, 4-й и 5-й стадиями не включались в исследование, принимая во внимание высокие риски развития КИН.

Уровень креатинина при поступлении составил 90,5 (83-102) мкмоль/л и СКФ 83,3 (70-98) мл/мин/1,73 м². Через 3 дня после ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием всем пациентам проводился забор крови для оценки концентрации креатинина с последующим расчетом СКФ (Таблица 35).

Сравнительный анализ креатинина и СКФ в динамике (при поступлении и через трое суток после проведения исследований) продемонстрировал статистически значимое снижение почечной функции (Таблица 37). Однако, развитие КИН было отмечено только в 5 случаях из 60, что составило 8,4% (Рисунок 41).

Таблица 37. Изменение уровня креатинина и СКФ после ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием (n=60)

Показатели	При поступлении	На 3-е сутки после ЧКВ с МРТ сердца с контрастированием	p
Креатинин, мкмоль/л	90,5 (83-102)	95 (84-108)	0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м2	83,3 (70-98)	78,3 (64,9- 84,7)	0,009

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, МРТ – магнитно-резонансная томография.



Рисунок 41. Частота развития контраст-индуцированной нефропатии после ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием в исследуемой группе (n=60)

Почечная функция также была оценена в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда. Данные представлены в Таблице 37. Статистически значимых различий между группами выявлено не было как при поступлении, так и после выполненных исследований.

Таблица 37. Изменение уровня креатинина после ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения

Показатели	Отсутствует	МВО	ГПМ	Сочетание	p
------------	-------------	-----	-----	-----------	---

	МВО и ГПМ			МВО и ГПМ	
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	89,5 (83-97)	93,5 (85-99)	89,5 (74-99,5)	93 (85-104)	0,73
Креатинин после ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием, мкмоль/л	95 (89-108)	98,5 (75-109)	88,5 (81,5-106)	98 (88-112)	0,85

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, МРТ – магнитно-резонансная томография, МВО – микроваскулярная обструкция, ГПМ – геморрагическое протитывание миокарда.

Таким образом, мы впервые оценили частоту развития и выраженность почечного повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при выполнении двух исследований с ведением контрастных препаратов в течение двух дней от острого коронарного события. Продемонстрировано, что КИН развилась у пятерых пациентов из 60, что составило 8,4%. Не выявлено зависимости между снижением почечной функции и разными фенотипами микрососудистого повреждения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ведение пациентов с ИМ является одной из наиболее изученных проблем в кардиологии. Разработанные алгоритмы подхода к пациентам с ИМ значимо повлияли на снижение смертности, а также на улучшение качества и прогноза жизни. На первый взгляд современные методики инвазивного и медикаментозного лечения реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда у больных во время и после ИМ. Однако возможно существуют механизмы, на которые не оказывалось должного влияния в виду отсутствия инструментов диагностики. В связи с этим, в условиях прогредиентного развития медицинских технологий, ученым и клиницистам представляются возможности по-новому оценить существующие проблемы.

Один из нерешенных вопросов связан с отсутствием целостного понимания развития патологического постинфарктного ремоделирования. Почему при выполнении реперфузионных мероприятий в рекомендованные сроки и назначения современных схем терапии, прогрессирование ремоделирования миокарда у разных пациентов протекает с неодинаковой скоростью. Даже при сопоставимых клинических условиях: размер инфаркта, локализация, время от начала клиники до начала лечения, стратегия лечения, сопутствующая патология, возраст пациента, процессы заживления инфарктированного участка и ремоделирования миокарда в каждом случае могут протекать по-разному [23]. У одних пациентов в раннем периоде развиваются смертельные осложнения; у других – формируется аневризма ЛЖ, диффузная дилатация его полости с развитием ремоделирования сердца и ХСН; у третьих – отмечается благоприятное течение заболевания [43, 44]. Одна из гипотез, способная объяснить разные варианты течения постинфарктного ремоделирования, связана с развитием микрососудистого повреждения. Несмотря на восстановление кровотока в эпикардальной артерии, отсутствие перфузии на микрососудистом уровне является

лимитирующим фактором реперфузионной терапии при ИМпСТ [62, 109]. Изучение феноменов микрососудистого повреждения продолжается в течение длительного времени, вместе с тем появление нового диагностического инструмента продемонстрировало их гиподиагностику у пациентов с ИМпСТ. Поэтому современные диагностические возможности актуализировали проблему микрососудистого повреждения у пациентов перенесших острое коронарное событие [65].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о частоте встречаемости феноменов микрососудистого повреждения, так как отмечается выраженная вариабельность значений по выявлению МВО и ГПМ от 5% до 80% [91]. Подобный разброс распространенности связан с применением различных методов визуализации. Продemonстрировано, что МРТ сердца с контрастированием обладает наибольшей чувствительностью к определению МВО, чем остальные методы [59]. Для ГПМ МРТ является единственным прижизненно возможным способом, позволяющим визуализировать данный феномен. В связи с этим в последнее время МРТ сердца рассматривается как «золотой стандарт» диагностики микрососудистого повреждения. Проведенные исследования описывают обнаружение, как МВО, так и ГПМ у большинства пациентов с инфарктом миокарда, используя МРТ с контрастным усилением [63, 153]. По результатам нашей работы феномены микрососудистого повреждения были визуализированы в 68,3% случаев, что подтверждает факт широкой распространенности данных феноменов среди пациентов с ИМсСТ.

Анализ частоты встречаемости каждого из феноменов нарушения микроциркуляции показал, что ГПМ (изолированный и в комбинации с МВО) визуализировалось в 51,6% случаев, с сопоставимой частотой регистрировался феномен МВО (изолированный и в комбинации с МВО) – у 53,3% пациентов. Полученные результаты соответствуют проведенным исследованиям, так в работе Carrick et al феномен ГПМ у пациентов с инфарктом миокарда встречался у 43%, а МВО в 57% [63]. В другом

исследовании Kandler et al распространённость ГПМ составила 50%, а МВО была визуализирована в 66% случаях [105].

Известно, что микрососудистое повреждение гетерогенно, оно включает в себя несколько феноменов: изолированной микроваскулярной обструкции (МВО), комбинации МВО с геморрагическим пропитыванием миокарда (ГПМ), а также, по последним данным, изолированное ГПМ. В представленной работе нами так же были показаны разные фенотипы феномена ГПМ у пациентов с первичным ИМпST [34]. Наиболее часто - в 36,6% случаев - у пациентов с ИМ наблюдалось сочетание ГПМ с МВО, что подтверждается в многочисленных исследованиях.

Важно отметить, что до последнего времени ГПМ всегда ассоциировалось с МВО [91]. Однако недавно Sebastian J. Reinstadler et al. была продемонстрирована неоднородность феномена ГПМ, так как помимо его комбинации с МВО, была описана группа с изолированным ГПМ, которое выявлялось только у 2% пациентов [123]. Однако прицельного изучения данного фенотипа ГПМ в описанной работе не проводилось. Согласно нашим данным изолированный феномен ГПМ встречался в 15% случаев. Анализируя причину более частой встречаемости изолированного ГПМ в выполненном исследовании, было выдвинуто предположение о наличии взаимосвязи между применением ФИС и развитием изолированного ГПМ, однако корреляций получено не было, что может быть обусловлено небольшой выборкой. Вторым возможным объяснением является ограничения режима T2, который применялся в нашей работе. Так как доказано, что T2* - более чувствителен и специфичен для визуализации ГПМ [62]. В связи с этим применение T2 режима могло способствовать принятию артефактов за феномен ГПМ.

Важно отметить выявленное несоответствие между данными КАГ и МРТ по определению МВО. По представленным нами результатам показано, что феномен no-reflow диагностирован в 9,3% случаев, тогда как по МРТ МВО выявлялась в 53,3%. Наши данные соотносятся с результатами

исследования Durante A. et al., в котором частота МВО была выше по МРТ сердца, чем при ангиографической оценке коронарного кровотока (67% против 36%), и у всех, кроме одного пациента, с no-reflow визуализировалась МВО [70]. В нашей работе так же показано, что все пациенты с no-reflow имели МВО по данным МРТ. В связи с полученными данными, МРТ обеспечивает лучшую прогностическую ценность по сравнению с классическими ангиографическими характеристиками наличия no-reflow. Поэтому отсутствие no-reflow по данным КАГ не свидетельствует о восстановлении кровотока на микрососудистом уровне.

В условиях персонифицированного подхода к пациентам с необходимостью ранней стратификации сердечно-сосудистого риска при инфаркте миокарда, выявление микрососудистого повреждения продемонстрировало хорошую прогностическую ценность. Доказано, что наличие феноменов МВО и ГПМ ассоциируются с худшим прогнозом, в связи с этим изучение предикторов развития микрососудистого повреждения является крайне актуальной задачей [182]. Проанализировав данные, нами был получен клинический портрет пациентов с первичным ИМпСТ с наличием феноменов микрососудистого повреждения.

Согласно нашим результатам у пациентов с выявленной МВО отмечалась тенденция к более выраженному подъему сегмента ST при поступлении, чем в группе без микрососудистого повреждения миокарда: 3мм (2-4) против 2мм (1,5-3), $p=0,07$. По лабораторным параметрам отмечалась более выраженная реакция асептического воспаления: лейкоцитоз со смещением лейкоцитарной формулы влево, который в последующем сопровождался более высокими цифрами СОЭ (17мм/ч(10-23) vs 10мм/ч(6-12), $p=0,02$) и СРБ (23,2мг/л(5,2-72) vs 4,6мг/л(2,9-12,7), $p=0,05$). Помимо этого, у пациентов с МВО показатели гликемии при поступлении были выше в 1,3 раза, чем при отсутствии МВО (9,4ммоль/л (7,9-11,7) vs 6,9ммоль/л (6,1-9,1), $p=0,001$). Пиковые значения маркеров некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, тропонин-I) так же продемонстрировали более высокие

значения при проведении сравнительного анализа с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало.

Наши данные не противоречат результатам опубликованных исследований, оценивающих предикторы развития МВО. В работе Kurisu S. et al. было показано, что подъем сегмента ST на исходной ЭКГ представляет высокую предсказательную способность худшего прогноза в результате развития тяжелой реперфузионно-ишемической травмы [135]. Анализ зависимостей между лабораторными данными и возникновением по-reflow проведен в недавно опубликованном мета-анализе, включающим 28 клинических исследований. Авторами продемонстрированы корреляции между гликемией и развитием МВО в 10 работах, а в 14 указана связь между пиковыми значениями КФК с МВО [75, 155, 164].

Изучение связи между повреждением миокарда при индексном коронарном событии и изменениями углеводного обмена показали, что острая гипергликемия наблюдается примерно в 50% случаев ИМпST, независимо от наличия, диагностированного СД в анамнезе. Доказано, что острая гипергликемия ассоциирована с худшим прогнозом при ОИМ, так как приводит к индукции процессов свободно-радикального окисления липидов и повышению уровней молекул межклеточной адгезии-1 и Р-селектина, что усиливает воспаление. Полученные нами результаты, продемонстрировавшие высокую прогностическую роль гипергликемии при поступлении в развитии МВО, не противоречат данным выполненных исследований. В частности, в работе Ota S. et al. указана необходимость оценивать уровень гликемии при поступлении для стратификации риска пациентов с ИМпST, так как показана значимая взаимосвязь между развитием МВО по данным МРТ и повышением гликемии [144]. В другом исследовании Iwakura et al. установили корреляцию между повышением гликемии и развитием по-reflow по данным КАГ. Так, у 21% пациентов с острой гипергликемией при поступлении выявлялся феномен по-reflow в отличие от пациентов с нормальным уровнем гликемии, у которых по-reflow встречался только в 12% ($p < 0,01$) [100].

В развитии МВО важным является функциональное состояние микрососудистого русла пациента до развития ИМпСТ, в связи с чем наличие заболеваний обуславливающих эндотелиальную дисфункцию ассоциируется с большим микрососудистым повреждением [160]. Во многих исследованиях наличие у пациентов СД коррелировало с появлением МВО. Однако согласно нашим данным не показано статистического различия в частоте МВО у пациентов с СД и без него (25% vs 10,5%, $p=0,29$). Стоит отметить, что в ранее упомянутой работе Iwakura et al. так же не получили разницы при сравнении пациентов с СД и его отсутствием в частоте развития феномена no-reflow (14% vs 15%; $p=0,71$) [100]. Отсутствие связи между СД и наличием МВО можно объяснить тем, что часть пациентов поддерживали нормогликемию, принимая сахароснижающие препараты до поступления, тем самым обеспечивали эндотелийпротективное действие. В то время как вероятно, что у большей части пациентов со стрессовой гипергликемией наличие недиагностированного преддиабета способствовало формированию эндотелиальной дисфункции.

Стоит отметить впервые описанную нами ассоциацию между пациентами с наличием онкологической патологии и развитием МВО. Вероятно, что онкологические процессы провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции, тогда как применение химиотерапии ее усугубляет. При этом развитие ИМ в условиях исходной неполноценности эндотелиальной стенки будет ассоциировано с развитием микрососудистого повреждения.

Описанная нами зависимость между выраженностью лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и наличием МВО также подтверждается в других исследованиях. Barron et al. предположили, что высокое количество лейкоцитов приводит к увеличению смертности за счет развития гиперкоагуляции и тромборезистентности. В исследовании Sezer M. et al. показана связь между количеством нейтрофилов и наличием микрососудистого повреждения [159]. Кроме того, реперфузия может

приводить к окклюзии микрососудистого русла за счет скопления нейтрофилов совместно с тромбоцитами и высвобождая цитокины, протеолитические ферменты, усиливая реперфузионную травму. Уровень СРБ, как в нашей работе, так и в других исследованиях, продемонстрировал независимую связь с развитием МВО ($R=0,43$; $p=0,003$). Системное воспаление играет важную роль на всех этапах атерогенеза, особенно при ИМ, так как лежит в основе дестабилизации атеросклеротической бляшки. В связи с этим закономерным является вопрос, что первично: наличие латентного воспаления, которое провоцирует развитием ИМ с микрососудистым повреждением, или все-таки реакция острофазовых показателей и клеток воспаления характеризует выраженность микрососудистого повреждения.

Согласно данным метаанализа показано прогностическое значение и других клиничко-анамнестических параметров, таких как: возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, курение, АГ и класс Killip. Однако в нашем исследовании подобных корреляций не обнаружено [186].

Клинический портрет пациентов с феноменом ГПМ схож по характеристикам с пациентами с МВО. Согласно полученным нами данным показано, что при наличии ГПМ маркеры некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, Тропонин-I), уровень гликемии при поступлении и выраженность подъёма сегмента ST были выше, чем в группе пациентов без микрососудистого повреждения. В отличие от пациентов с МВО при ГПМ не наблюдалось более выраженной воспалительной реакции. Несмотря на то, что ГПМ изучено в меньшей степени, чем МВО, наши данные соотносятся с опубликованными исследованиями. Помимо отмеченных нами предикторов развития ГПМ, в работе Carrick et al. показана зависимость появления ГПМ от локализации ИМ: передний ИМ ассоциировался с более частым развитием данного феномена [62]. Согласно нашим данным статистически значимых различий не получено, однако имелась тенденция к более частому выявлению ГПМ при передней локализации ИМ.

В проведенной нами работе показана гетерогенность микрососудистого повреждения, в связи с чем клиничко-анамнестические показатели были проанализированы при каждом фенотипе микрососудистого повреждения по отдельности. Изолированная МВО так же, как и общая группа МВО была ассоциирована с онкологическими процессами, более высокими цифрами маркеров повреждения миокарда, а также с повышением воспалительных маркеров, однако менее выражено, чем в группе всех случаев МВО. Пациенты из группы с изолированным ГПМ по всем клиничко-лабораторным характеристикам были сопоставимы с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало. Стоит отметить, что впервые мы представили клиничко-лабораторную характеристику группы с изолированным ГПМ. Пациенты с изолированным ГПМ были старше и имели меньший ИМТ в сравнении с группой с отсутствием микрососудистого поражения, однако без статистической значимости. Вероятно, что повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла у определенной категории пациентов вызывало повышение проницаемости сосудистой стенки без обтурации просвета капилляров микротромбами, а последующая агрессивная дезагрегантная и антикоагулянтная терапия приводила к экстравазации эритроцитов в миокард.

Согласно одной из гипотез изначально на фоне реперфузионно-ишемического повреждения развивается феномен ГПМ, который в свою очередь вызывает отек кардиомиоцитов, более выраженную миграцию клеток воспаления и способствует появлению МВО. Однако наиболее распространенная гипотеза описывает развитие в начале МВО, которая в свою очередь приводит к повышению проницаемости капилляров и экстравазации эритроцитов в миокард, то есть ГПМ.

Изучая данный вопрос, Robbers et al. в своей работе совместил данные, полученные с использованием серийной МРТ-визуализации миокарда, и аутопсийного материала, что позволило ему продемонстрировать вывод о том, что ГПМ является последствием МВО [182]. Помимо этого, в

проведенных исследованиях указывается на преобладание пациентов, у которых выявлялась МВО, в то время как ГПМ встречалось несколько реже [42, 109, 187].

Принимая во внимание наибольшую распространенность сочетания ГПМ с МВО, нами прицельно была изучена данная группа пациентов. Проведенные к настоящему времени исследования, используя МРТ сердца с контрастированием, показали тесную связь между развитием ГПМ и наличием поздней МВО. Так, в работе Hamirani et al., используя T2* режим МРТ, отражена тесная зависимость между ГПМ и МВО ($R=0,89-0,93$) [91]. Исследование Carrick D. et al. показало, что у 286 пациентов с ГПМ во всех случаях обнаруживалась поздняя МВО. Позднее изолированный феномен ГПМ был продемонстрирован лишь у небольшого процента пациентов, в работе Reinstadler S.J. et al. [123]. По результатам проведенного нами исследования так же описана статически значимая связь между развитием феномена ГПМ и МВО ($p=0,002$).

В силу того, что худший прогноз и большая смертность сохраняется при повторных ССС после перенесенного ИМ, важно своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития повторных событий. Роль микрососудистого повреждения в качестве предиктора развития ССС изучалась во многих исследованиях. Однако, возможности, появившиеся при использовании МРТ, позволили лучше понять, как клинические и патофизиологические аспекты повреждения микроциркуляторного русла миокарда, так и его влияние на развитие неблагоприятных событий при ИМпСТ. Согласно проведенным исследованиям феномены МВО и ГПМ ассоциировались с значимо частым развитием смерти, рецидива ИМ и декомпенсации СН. Метаанализ, включающий 7 клинических исследований, продемонстрировал, что поздняя МВО с 84% чувствительностью, 65% специфичностью и 70% точностью предсказывает развитие неблагоприятных ССС [58]. Исследование Galea N. et al., оценивающее развитие неблагоприятных событий в течение 5 лет в зависимости от наличия МВО у

пациентов после ИМ с сохранной ФВ, показало, что феномен МВО является сильным предиктором ССС даже у когорты пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [116].

Влияние феномена ГПМ на развитие неблагоприятных событий менее изучено. Важно отметить, что роль ГПМ в проводимых исследованиях всегда оценивалась в сочетании с МВО, так как согласно наиболее распространенной точки зрения ГПМ обусловлено появлением МВО [50]. Несколько исследований, суммарно включивших 991 пациентов, изучали влияние ГПМ на сердечно-сосудистые исходы. По данным выполненной работы были получены неоднозначные выводы, так как не учитывались другие характеристики, влияющие на прогноз. В исследовании Husser et al. не удалось показать дополнительной прогностической роли ГПМ на развитие неблагоприятных событий в дополнение к таким переменным, как ФВ ЛЖ и размер ИМ [95]. Напротив, Carrick et al. в наиболее крупной работе, изучающей ГПМ, продемонстрировал собственную прогностическую ценность данного феномена в дополнении к известным критериям. Авторами была отмечена тенденция к более высокой частоте развития ССС у пациентов с выявленной комбинацией МВО с ГПМ, чем при изолированной МВО. Дополнительное независимое влияние ГПМ как прогностического фактора развития ССС показано Sebastian J. Reinstadler, после чего в выводах было рекомендовано оценивать наличие ГПМ с целью стратификации риска пациентов после ОИМ [151].

В соответствии с результатами, полученными в нашей работе, именно фенотип сочетания ГПМ с МВО характеризовался наихудшим прогнозом для пациентов с первичным ИМпСТ. Нами впервые описана зависимость развития острой аневризмы ЛЖ (36,4%vs0%, $p=0,008$) у больных с сочетанием ГПМ с МВО. Так же острый тромбоз ЛЖ обнаруживался только у пациентов с данным фенотипом микрососудистого повреждения, однако без статистической значимости (18,2%vs0%, $p=0,14$). Важно отметить, что из всех 60 включенных в исследование пациентов у двоих развился острый

тромбоз стента, который привел к рецидиву ИМ. Анализ фенотипа микрососудистого повреждения показал наличие комбинации ГПМ с МВО в обоих случаях.

Сравнительная оценка клинико-anamнестических характеристик пациентов с комбинацией ГПМ с МВО и отсутствием микрососудистого повреждения по аналогии с выявлением МВО и ГПМ продемонстрировала более выраженное повышение сегмента ST при поступлении, значимо большее повреждение миокарда по данным кардиоспецифических маркеров, а также более выраженную реакцию воспаления и гиперкоагуляции.

В соответствии с полученными результатами можно однозначно выделить клинический портрет пациента, у кого можно с высокой вероятностью заподозрить развитие кого-либо фенотипа микрососудистого повреждения, и пациентов, у которых микрососудистое повреждение будет отсутствовать. Резюмируя клинико-anamнестические данные при поступлении пациента, клиницисту важно обращать внимание на высоту подъема сегмента ST, локализацию ИМ, уровень гликемии и лейкоцитов при поступлении, а также выраженность повышения кардиоспецифических маркеров. При определении комбинации ГПМ с МВО, принимая во внимание выраженные реакции воспаления и гиперкоагуляции, стоит рассматривать пациента как высокорискового в отношении развития постинфарктных осложнений, таких как аневризма ЛЖ, тромбоз ЛЖ и рецидив ИМ в следствии тромбоза стента.

Не вызывает сомнений, что восстановление проходимости эпикардальной артерии является приоритетной задачей в лечении пациентов с ИМпST [96]. Однако внедрение МРТ показало, что, несмотря на своевременно проведенную реперфузионную терапию, у половины пациентов не обеспечивается адекватной миокардальной перфузии из-за развития микрососудистого повреждения [112]. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМпST предпочтительной реперфузионной стратегией является первичное ЧКВ [11, 19, 96]. В условиях реальной клинической

практики, принимая во внимание географические и экономические составляющие организации медицинской помощи в России, изучение ФИС не потеряло своей актуальности. Аспект ее влияния на микрососудистое повреждение вовсе остается не исследованным в рамках новых диагностических подходов.

По литературным данным феномены микрососудистого повреждения наиболее изучены у пациентов с первичной ангиопластикой. Упоминания о ТЛТ при диагностики МВО и ГПМ по данным МРТ сердца с контрастированием встречается в нескольких исследованиях и на крайне малых выборках. Не проводилось анализа распространенности феноменов микрососудистого повреждения с использованием МРТ в группе ФИС, а также отсутствуют данные о сравнении влияния разных реперфузионных стратегий на формирование феноменов микрососудистого повреждения. Единственное упоминание об использовании ФИС описано в работе Carrick et al. В данном исследовании включено 16 пациентов, которым проводили реперфузию с использованием ТЛТ, однако все пациенты вошли в общую группу, которым была проведена первичная ЧКВ.

При планировании исследования одной из гипотез было то, что микрососудистое повреждение развивается одинаково часто, как при применении ФИС, так и первичного ЧКВ. Полученные нами результаты подтвердили выдвигаемую гипотезу и продемонстрировали сопоставимую встречаемость различных фенотипов микрососудистого повреждения: у 61,5% пациентов при ФИС и у 80,9% с применением первичного ЧКВ. Кроме того, наоборот была выявлена тенденция к более частому выявлению микрососудистого повреждения при использовании первичного ЧКВ, а также показано, что в группе ФИС шанс появления комбинации МВО с ГПМ в 3 раза ниже, чем в группе первичного ЧКВ (ОШ: 0,3; 95%ДИ 0,1-1,33).

Эффективность ФИС в отношении микрососудистого повреждения возможно ассоциирована с меньшим временем ишемии миокарда, так как ведение тромболитического препарата происходило на догоспитальном этапе

и связано с меньшими временными издержками. Согласно нашим данным время боль-игла составила 119 (71-180) мин, тогда как боль-баллон - 220 (147-375) мин. Помимо этого, особую роль в формировании феномена МВО играет микроэмболизация просвета капилляров атероматозными и тромботическими массами [11, 168], в связи с чем лизирование тромба не только в эпикардиальной артерии, но и на уровне микроциркуляции, способно предотвратить развитие феноменов микрососудистого повреждения. Наши данные и их объяснение соотносятся с результатами экспериментальных исследований, описанных реаниматологами Hossmann K.A. et al. Согласно исследованию, проведенному на кошках, добавление тромболитика при выполнении сердечно-легочной реанимации снижает риск развития no-reflow в микрососудистом русле головного мозга [132].

Параллельно нашему исследованию, Maznyszka A.M. et al. в 2020 году опубликовали работу по внутрикоронарному ведению половинной дозы альтеплазы при ЧКВ пациентам с ИМпST для оценки эффективности в отношении профилактики развития феноменов микрососудистого повреждения. Однако они не получили различий по развитию микрососудистого повреждения между группой плацебо и альтеплазой у пациентов с ИМпST [114]. Отсутствие эффекта возможно объяснить тем, что тромболитический препарат вводился после выполнения ЧКВ и соответственно среднее время ишемии было больше – в среднем 150 мин. Также интересно отметить, что период полураспада альтеплазы составляет 4–8 мин, что требует достаточно продолжительного введения для поддержания терапевтической концентрации в крови, следовательно, болюсного введения половинной дозы данного препарата могло быть не достаточным для достижения максимального лизирования тромбов.

В нашей работе впервые прижизненно оценено развитие ГПМ у пациентов с ИМпST после ФИС с использованием МРТ. Ранее зависимость между использованием тромболитиков и ГПМ изучалась только в эксперименте, где было продемонстрировано отсутствие взаимосвязи. А

также на аутопсийном материале, где напротив Зелтынь-Абрамова описал корреляцию между наружными разрывами миокарда, которые он отнес к геморрагическим осложнениям после тромболизиса, у пациентов с ИМ и использованием тромболитических препаратов [6, 7]. Согласно полученным данным, не выявлено взаимосвязи между ФИС и ГПМ. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению размера ГПМ у пациентов после первичного ЧКВ.

Изучение МРТ сердца у пациентов с ИМ в качестве диагностического инструмента является относительно новым направлением в кардиологии. Его применение в ранние сроки после ИМпST позволяет комплексно подойти к оценке функциональных и морфологических изменений миокарда, а также выявить постинфарктные осложнения. Уникальная возможность МРТ сердца с контрастированием неинвазивно прижизненно визуализировать разные фенотипы микрососудистого повреждения, размер некроза и «зону риска» при ИМ продемонстрировали отличные результаты в отношении прогнозирования повторных ССС, что позволило МРТ стать новым инструментом, позволяющим стратифицировать риски пациентов после ИМпST.

Последнее время активно изучается прогностическая роль «зоны риска», которая включает в себя, как обратимо поврежденный или отечный миокард, так и некротизированный. В нашей работе мы оценили «зону риска» в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения. Показано, что размер «зоны риска» больше при наличии комбинации МВО с ГПМ, а также при изолированной МВО. В исследовании Carrick et al так же описана зависимость между размером «зоны риска», размером инфаркта миокарда и сочетанием МВО с ГПМ [62, 63]. Интересно отметить, что при изолированном ГПМ размер «зоны риска» был сопоставим с пациентами без микрососудистого повреждения. Также нами показано, что увеличение «зоны риска» ассоциировалось с большими размерами МВО и ГПМ.

Так как МРТ является золотым стандартом по оценке размера некроза миокарда, мы оценили зависимость микрососудистого повреждения и его

размера с размером некроза миокарда. Сравнительный анализ показал, что размер некроза был значимо больше у пациентов с микрососудистым повреждением, в особенности комбинации ГПМ с МВО, чем у пациентов без микрососудистого повреждения.

В мета-анализе, выполненном Hamirani et al., подтверждается связь МВО с большим размером некроза миокарда и более высоким риском неблагоприятного ремоделирования [91]. Исследование Regenfus et al. показало, что размер МВО представляет наиболее сильный прогностический фактор развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИМпСТ. Кроме того, продемонстрировано, что добавление размера МВО к таким показателям, как ФВ ЛЖ и размер некроза миокарда, добавляло дополнительную прогностическую информацию по развитию неблагоприятных ССС, по сравнению с классическим риском [3, 116].

В отношении ГПМ данные противоречивы. Согласно мета-анализу, включающему девять исследований, возникновение ГПМ рассматривается как прогностически более неблагоприятный фактор, который ассоциирован с большим размером некроза миокарда, снижением сократительной функции и патологическим ремоделированием миокарда. Однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой ГПМ не оказывает значимого воздействия на процессы ремоделирования миокарда. Дискутабельным остается вопрос, является ли ГПМ только «спутником» или причиной обширного повреждения миокарда. В исследованиях Carrick et al и Reinstadler S.J. et al описано, что размер повреждения миокарда больше у пациентов с ГПМ, чем без него. В нашем исследовании, используя корреляционный анализ, так же показана зависимость между размерами ГПМ, МВО и некрозом миокарда.

При оценке трансмуральности поражения миокарда, показано, что у пациентов с наличием любого фенотипа микрососудистого повреждения отмечается трансмуральный характер повреждения. Тогда как отсутствие микрососудистого повреждения у большинства пациентов ассоциировано с

субэндокардиальным поражением. Полученные нами данные соотносятся с данными научной литературы.

В отечественной научной литературе имеются единичные опубликованные работы, исследующие гетерогенность микрососудистого повреждения при ИМ, используя МРТ сердца с контрастным усилением [19, 168]. Планируя данное исследование, мы ожидали, что присутствие ГПМ приводит к значимому ухудшению сократимости и быстрому прогрессированию патологического ремоделирования миокарда. Анализ результатов показал, что снижение ФВ ЛЖ и увеличение объемных показателей ЛЖ независимо коррелирует с наличием именно комбинации ГПМ с МВО. Выявленные закономерности подтверждают опубликованные данные относительно влияния ГПМ на сократимость ЛЖ, так как в проведенных исследованиях ГПМ во всех случаях встречалось в комбинации с МВО, поэтому ГПМ ассоциировали с прогнозированием снижения ФВ ЛЖ, а также прогрессивным изменением его геометрии [5, 29, 133]. Принципиально новым является то, что мы показали, что в группе изолированного ГПМ, напротив, не было выявлено влияния на сократительную функцию и объемные показатели ЛЖ. Кроме того, структурно-функциональные показатели сердца по данным Эхо-КГ в группе с изолированным ГПМ были сопоставимы с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало.

Продemonстрировано, что значения площади ГПМ по отношению к площади ЛЖ составляют 1% (1-3%). Однако, несмотря на малый размер ГПМ, согласно исследованиям показано, что сам факт наличия ГПМ связан с большим размером ИМ, патологическим ремоделированием, систолической дисфункцией и неблагоприятным клиническим исходом. Важно отметить, что перечисленные закономерности так же были установлены при изучении именно комбинации ГПМ с МВО [5, 30, 133]. В связи с чем ряд авторов полагают, что оценка МВО и ее площадь играют более значимую роль в процессах заживления инфарктированного участка и ремоделирования

миокарда. Так, в работе Ma M. et al. показано, что размер МВО, вне зависимости от наличия и размера ГПМ, имеет более выраженную корреляцию с размером поврежденного миокарда [21]. Влияние площади изолированного ГПМ на ФВ ЛЖ не оценивалось ни в одном из исследований. По данным нашей работы показано, что если не разделять феномены на изолированный и комбинацию, площадь ГПМ коррелирует со снижением ФВ и расширением КСИ ЛЖ. Однако при прицельном рассмотрении площади изолированного ГПМ на структурно-функциональные показатели ЛЖ аналогичных зависимостей не показано.

При оценке влияния разных фенотипов микрососудистого повреждения на отдаленные структурно-функциональные параметры ЛЖ по данным Эхо-КГ показано, что наибольший вклад в снижение сократительной функции ЛЖ и последующее неблагоприятное ремоделирование ЛЖ оказывает комбинация ГПМ с МВО. Данные научной литературы так же указывают на ассоциацию сочетания ГПМ с МВО с наиболее худшим отдаленным прогнозом у пациентов с ИМпСТ. В работе Mather et al. показано, что у пациентов с комбинацией ГПМ и МВО через три месяца после индексного коронарного события наблюдалось расширение ЛЖ преимущественно за счет КДО и отсутствовало улучшение сократительной функции ЛЖ [124].

Менее выраженное снижение ФВ и расширение размеров ЛЖ в поздний постинфарктный период оказывал феномен изолированной МВО. Наши данные соотносятся с результатами опубликованных работ: в исследовании Carrick et al. феномен изолированной МВО визуализировался реже, чем его комбинация с ГПМ (32 пациента vs 101 пациента при ИМпСТ). Авторами было продемонстрировано более выраженное влияние комбинации МВО с ГПМ, чем изолированной МВО на сократительную функцию и размер ЛЖ [91]. В работе Reinstadler J.S. et al. так же описана тенденция более частого развития неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанием МВО и ГПМ по сравнению с теми, у кого выявлялась изолированная форма МВО [123].

Наименее изученным является изолированный феномен ГПМ. Ранее в исследованиях появление ГПМ тесно связывали с наличием МВО, объясняя, что развитие экстравазации эритроцитов в миокард обусловлено более выраженным повреждением микрососудистого русла [96]. Однако в работе Sebastian J. Reinstadler et al. было показано, что у 2% пациентов встречался изолированный вариант ГПМ [123]. В нашем исследовании данный фенотип микрососудистого повреждения регистрировался в 15% случаев. Показано, что изолированное ГПМ не оказывает значимого влияния на структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ в ранний постинфарктный период. В настоящей работе впервые проведена оценка сократительной функции и размеров ЛЖ через три месяца после индексного коронарного события у пациентов с изолированным ГПМ. Продemonстрировано, что изолированное ГПМ микрососудистого повреждения как в ранний, так и поздний постинфарктный период не приводит к снижению сократительной функции ЛЖ и дилатации полостей. Напротив, структурно-функциональные показатели ЛЖ при изолированном ГПМ в поздний постинфарктный период были сопоставимы с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало.

Количественная оценка МВО и ГПМ продемонстрировала, что несмотря на малую площадь повреждения, размер ГПМ и МВО коррелировал со снижением сократительной функции ЛЖ. Особенно хорошую предсказательную роль показал размер МВО, который по данным ROC-кривой продемонстрировал возможность прогнозирования снижения ФВ ЛЖ с высокой чувствительностью и специфичностью.

Подводя итог, можно сказать, что одним из направлений в разработке персонафицированного подхода к больному ИМ является определение состояния микроциркуляторного русла, наличия/отсутствия микрососудистого повреждения после устранения обструкции в эпикардальном отделе венечной артерии.

В разработке любого протокола обследования всегда важно оценивать безопасность проводимых методов диагностики и лечения. Поэтому одной из задач работы стала именно оценка безопасности выполнения МРТ сердца с контрастированием на 2-е сутки после острого инфаркта миокарда у пациентов, подвергшихся ЧКВ.

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН), развивающаяся после проведения ангиографических процедур, является активно изучаемым аспектом ведения пациентов с ИМ. В исследованиях продемонстрировано, что острое повреждение почек после ЧКВ может потребовать заместительной почечной терапии, привести к увеличению длительности госпитализации и к худшим исходам даже у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ. По данным реестра Cath-PCI было продемонстрировано, что из 985 пациентов с выполненным ангиографическим исследованием у 7,1% развилась КИН, при этом 0,3% нуждались в проведении гемодиализа [92].

Появление МРТ сердца в диагностических протоколах ведения пациентов с ИМ позволяет их лучше стратифицировать и прогнозировать развитие патологического ремоделирования в ранний постинфарктный период. Однако не изучено, какой вклад вносит дополнительное внутривенное введение гадолинийсодержащих препаратов через сутки после введения йодсодержащих препаратов на развитие почечного повреждения. Ряд авторов указывают на то, что гадолинийсодержащие контрастные вещества способны выступать в роли триггера развития нефрогенного системного фиброза (НСФ), тем самым значимо ухудшать почечную функцию. Поэтому American College of Radiology и National Kidney Foundation не рекомендуют использовать гадолиний у пациентов с нарушенной почечной функцией [9]. В исследованиях, в которых изучалось микрососудистое повреждение по данным МРТ, обозначенный аспект не описывался и не было информации, что выполнение МРТ сердца в ранние сроки после ИМ усугубляет почечное повреждение и приводит к более частому развитию КИН.

Согласно результатам нашего исследования показано, что у пациентов с первичным ИМпСТ выполнение МРТ сердца на вторые сутки после ЧКВ не ассоциировано с значимым ухудшением почечной функции. Продемонстрировано, что КИН развилась у пятерых пациентов из 60, что составило 8,4%. Полученные цифры соответствуют частоте развития КИН у пациентов, которым проводилась только ЧКВ. Не выявлено зависимости между снижением почечной функции и разными фенотипами микрососудистого повреждения.

ВЫВОДЫ

1. По данным МРТ сердца у 68,3% пациентов с первичным ИМпST развивается микрососудистое повреждение, которое представлено изолированной микроваскулярной обструкцией в 16,7%, изолированным геморрагическим пропитыванием миокарда в 15% и сочетанием этих феноменов в 36,6% случаев.

2. У пациентов с первичным ИМпST сочетание микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда в сравнении с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало, ассоциировано с: увеличением частоты ранних постинфарктных осложнений (аневризмы и тромбоза левого желудочка, рецидива ИМ); большим объемом повреждения миокарда (увеличением размеров некроза миокарда по уровню тропонина-I; площади некроза миокарда по данным МРТ); более выраженной гипергликемией при поступлении; более выраженной воспалительной реакцией.

3. Различий в распространенности феноменов микрососудистого повреждения при фармако-инвазивной реперфузии и первичном ЧКВ у пациентов с первичным ИМпST не обнаружено.

4. Сочетание МВО и ГПМ у пациентов с первичным ИМпST ассоциировано с более низкими показателями сократительной функции ЛЖ и дилатацией его полости по данным Эхо-КГ на 7 и 90 сутки от начала заболевания. Изолированная МВО так же ассоциируется с более низкой фракцией выброса левого желудочка. При этом размер МВО прямо коррелирует со снижением сократительной функции левого желудочка. Структурно-функциональные показатели левого желудочка при изолированном ГПМ находятся в пределах нормы и сопоставимы с таковыми в группе без микрососудистого повреждения миокарда.

5. При использовании совокупности клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей на основе 4 нейросетей в

программе STATISTICA 13.0.5.17 (StatSoft, Dell, США) создан способ прогнозирования фенотипов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМпST с максимальной чувствительностью 94,4%.

6. Выполнение двух исследований с ведением контрастных препаратов в течение двух дней от первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST является безопасным: частота контраст-индуцированной нефропатии при этом составила 8,4%, без необходимости в заместительной почечной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после коронарной реперфузии рекомендуется на 2-е сутки заболевания выполнять магнитно-резонансное исследование сердца с контрастным усилением. У пациентов с сочетанием микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда повышен риск неблагоприятного ремоделирования сердца, что необходимо учитывать при выборе длительной лекарственной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление;

АКШ – аорто-коронарное шунтирование;

АСК – ацетилсалициловая кислота;

БИТ – блок интенсивной терапии;

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса;

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса;

ГБ – гипертоническая болезнь;

ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда;

ДГЭ – догоспитальный этап;

ДИ – доверительный интервал;

ДПК – двенадцатиперстная кишка;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИМ – инфаркт миокарда;

ИМТ – индекс массы тела;

ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;

ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия;

КАГ – коронарноангиография;

КДО – конечно-диастолический объем;

КФК – креатинфосфокиназа;

КСО – конечно-систолический объем;

ЛЖ – левый желудочек;

ЛКА – левая коронарная артерия;

МВО – микроваскулярная обструкция;

МЖП – межжелудочковая перегородка;

МОК – минутный объем кровообращения;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

НС – нестабильная стенокардия;

ОА – огибающая артерия;

ОАК – общий анализ крови;
ОГК – органы грудной клетки;
ОКС – острый коронарный синдром;
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
ОШ – отношения шансов;
ПИМ – повторный инфаркт миокарда;
ПКА – правая коронарная артерия;
ПНА – передняя нисходящая артерия;
СД – сахарный диабет;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СМП – скорая медицинская помощь;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ССС – сердечно-сосудистая система;
ТЛТ – тромболитическая терапия;
ФВ – фракция выброса;
ФИС – фармако-инвазивная стратегия;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ФК – функциональный класс;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вышлов, Е.В., Севастьянова, Д.С., Крылов, А.Л., Марков, В.А. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow / Е.В. Вышлов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – №14(1). – С. 17-22.
2. Вышлов, Е.В., Крылов, А.Л., Сыркина, А.Г., Алексеева, Я.В., Демьянов, С.В., Баев, А.Е., Марков, В.А., Рябов, В.В. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии / Е.В. Вышлов и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59(2). – С. 5-9.
3. Галагудза, М.М., Сонин, Д.Л., Почкаева, Е.И. Постишемическое невосстановление кровотока: механизмы и терапевтические мишени / М.М. Галагудза, Д.Л. Сонин, Е.И. Почкаева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17(1). – 5-12.
4. Ганюков, В. И., Протопопов, А. В., Башкирева, А. Л., Алесян, Б.Г., Шляхто, Е.В. Европейская инициатива “Stent for Life” в России / В. И. Ганюков и др. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №6. – С. 68-72.
5. Гарганеева, А.А., Бауэр, В.А., Борель, К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) / А.А. Гарганеева, В.А. Бауэр, К.Н. Борель // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – №29(3). – С. 8-12.
6. Зелтынь-Абрамов, Е.М., Радзевич, А.Э. Наружные разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: Клинико—инструментальные предикторы / Е.М. Зелтынь-Абрамов, А.Э. Радзевич // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №2. – С. 10-13.

7. Зелтынь-Абрамов, Е.М. Разрывы сердца при остром инфаркте миокарда (обзор литературы) / Е.М. Зелтынь-Абрамов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №4-1. – С. 14-21.
8. Исхаков, М.М., Тагирова, Д.Р., Газизов, Н.В., Нугайбекова, Л.А., Сайфутдинов, Р.Г. Феномен «NO-REFLOW»: клинические аспекты неудачи реперфузии / М.М. Исхаков и др. // Казанский медицинский журнал. – 2015. – 96(3). – С. 391-396.
9. Каретникова, В.Н., Калаева, В.В., Евсеева, М.В., Груздева, О.В., Зыков, М.В., Кашталап, В.В. и др. Контраст-индуцированная нефропатия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам: диагностическая роль сывороточного NGAL / В.Н. Каретникова и др. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16(3). – С. 177-184.
10. Кашталап, В.В., Завырылина, И.Н., Барбараш, О.Л. Эндovasкулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития / В.В. Кашталап, И.Н. Завырылина, О.Л. Барбараш // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 5-15.
11. Клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf
12. Клинические рекомендации: Хроническая сердечная недостаточность [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf
13. Коков, А.Н., Масленко, В.Л., Семенов, С.Е., Барбараш, О.Л. МРТ сердца в оценке постинфарктных изменений и ее роль в определении тактики реваскуляризации миокарда / А.Н. Коков, В.Л. Масленко, С.Е. Семенов, О.Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №3. – С. 97-102.

14. Кухарчик, Г.А., Павлова, А.М., Митрофанов, Н.А. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при инфаркте миокарда / Г.А. Кухарчик, А.М. Павлова, Н.А. Митрофанов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – №11 (2). – С. 73-81.
15. Марков, В.А., Вышков, Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда / В.А. Марков, Е.В. Вышков // СТТ. – 2011. – С. 147.
16. Марков, В.А., Вышков, Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
17. Миленькина, С.Г., Белогуров, А.А., Дельвер, Е.П., Староверов, И.И. Фармакоинвазивный подход к лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / С.Г. Миленькина и др. // Кардиология. – 2020. – №60 (1). – С. 62-69.
18. Мирончик, В.В. Феномен коронарного невосстановления кровотока (no-reflow) / В.В. Мирончик // Лечебное дело. – 2015. – Т. 1 (41). – С. 56-64.
19. Национальные проекты: целевые показатели и основные результаты [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/p7nn2CS0pVhvQ98OOwAt2dzCIAietQih.pdf>
20. Оганов, Р.Г., Герасименко, Н.Ф., Погосова, Н.В., Колтунов, И.Е. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития / Р.Г. Оганов, Н.Ф. Герасименко, Н.В. Погосова, И.Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №3. – С. 5-7.
21. Округин, С.А., Кужелева, Е.А., Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистры острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С.А. Округин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, №1. – С. 76-83.
22. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной

контрпульсации / В.А. Марков, В.В. Рябов, Е.В. Вышлов, Т.Р. Рябова, В.С. Шурупов, Э.О. Оюнаров, С.В. Демьянов, И.В. Максимов. – Томск : СГТУ, 2014. – 244 с.

23. Рябов, В.В., Гомбожапова, А.Э., Роговская, Ю.В., Ребенкова, М.С., Алексеева, Я.В., Кжышковска. Ю.Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике / В.В. Рябов и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59(8S). – С. 15-23.

24. Стукалова, О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием – новый метод диагностики заболеваний сердца / О.В. Стукалова // Russian electronic journal of radiology. – 2013. – Vol. 3 (1). – Р. 7-18.

25. Терещенко, А.С., Меркулов, Е.В., Самко, А.Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством / А.С. Терещенко, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15(6). – С. 918-927.

26. Усов, В.Ю., Бабокин, В.Е., Богунецкий, А.А., Айманов, Р.В., Шелковникова, Т.А., Хлынин, М.С., Лукьяненко, П.И., Хегай, Ю.В., Шипулин, В.М. Возможности контрастированной МРТ миокарда в топическом прогнозировании риска желудочковых аритмий у пациентов после острого трансмурального инфаркта / В.Ю. Усов и др. // Медицинская визуализация. – 2014. – №2. – С. 96-102.

27. Усов, В.Ю., Вышлов, Е.В., Мочула, О.В., Ярошевский, С.П., Алексеева, Я.В., Каредва, С.А., Баев, А.Е., Бахметьева, Т.А., Рябов, В.В., Беличенко, О.И. МРТ с парамагнитным усилением в структурно-временной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте и догоспитальной тромболитической терапии / В.Ю. Усов и др. // Медицинская визуализация. – 2018. – №2. – С. 56-69.

28. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

29. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации и что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №8. – С. 7-13.

30. Эрлих, А.Д., Грацианский, Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2016. – №56 (4). – С.16-24.

31. Abdel-Aty, H., Cocker, M., Tyberg, J.V. Friedrich, M.G. A novel in vivo marker for ischemic tissue injury early after coronary occlusion / H. Abdel-Aty et al. // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2008. – Vol. 10(Suppl 1). – A95.

32. Ahmed, N., Carberry, J., Teng, V., Carrick, D., Berry, C. Risk assessment in patients with an acute ST-elevation myocardial infarction / N. Ahmed et al. // J Comp Eff Res. – 2016. – Vol. 5(6). – P. 581-593.

33. Aidi, H.E., Adams, A., Moons, K.G.M., Ruijter, H.M.D., Mali, W.P.Th.M., Doevendans, P.A. et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings and the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Recent Myocardial Infarction or Suspected or Known Coronary Artery Disease A Systematic Review of Prognostic Studies / H.E. Aidi et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63 (11). – P. 1031-1045.

34. Allencherril, J., Jneid, H., Atar, D., Alam, M., Levine, G., Kloner, R.A., Birnbaum, Y. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of the No-Reflow Phenomenon / J. Allencherril et al. // Cardiovasc Drugs Ther. – 2019. – Vol. 33(5). – P. 589-597.

35. Amano, Y., Tachi, M., Tani, H., Mizuno, K., Kobayashi, Y., Kumita, S. T2-Weighted Cardiac Magnetic Resonance Imaging of Edema in Myocardial Diseases / Y. Amano et al. // The Scientific World Journal. – 2012. – P. 1-7.

36. Appelbaum, E., Abraham, J.M., Pride, Y.B., Harrigan, C.J., Peters, D.C., Biller, L.H., Manning, W.J., Gibson, C.M. Association of Thrombolysis in Myocardial Infarction Myocardial Perfusion Grade with cardiovascular magnetic resonance measures of infarct architecture after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / E. Appelbaum et al. // *Am Heart J.* – 2009. – 158(1). – P. 84-91.

37. Appelbaum, E., Kirtane, A.J., Clark, A., Pride, Y.B., Gelfand, E.V., Harrigan, C.J., Kissinger, K.V., Manning, W.J., Gibson, C.M. Association of TIMI myocardial perfusion grade and ST-segment resolution with cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular obstruction and infarct size following ST-segment elevation myocardial infarction / E. Appelbaum et al. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2009. – Vol. 27(2). – P. 123-129.

38. Arheden, H. Intramyocardial Hemorrhage in Acute Myocardial Infarction. Prognostic Biomarker and Treatment Target? / H. Arheden // *Circulation. Cardiovascular Imaging.* – 2016. – Vol. 9. – P. 1-2.

39. Arheden, H. Intramyocardial Hemorrhage in Acute Myocardial Infarction: Prognostic Biomarker and Treatment Target? / H. Arheden // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 9(1). – e004418.

40. Armellina, E., Piechnik, S.K., Ferreira, V.M., Si, Q.L., Robson, M.D., Francis, J.M. et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction / E. Armellina et al. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1-15.

41. Armstrong, P.W., Gershlick, A.H., Goldstein, P., Wilcox, R., Danays, T., Lambert, Y., Sulimov, V., Rosell Ortiz, F., Ostojic, M. et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction / P.W. Armstrong et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368 (15). – P. 1379-1387.

42. Armstrong, P.W., WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary

percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST study / P.W. Armstrong // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27 (13). – P. 1530-1538.

43. Bahit, M.C., Kochar, A., Granger, C.B. Post-Myocardial Infarction Heart Failure / M.C. Bahit, A. Kochar, C.B. Granger // *JACC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 6(3). – P. 179-186.

44. Minicucci, M.F., Azevedo, P.S., Polegato, B.F., Paiva, S.A., Zornoff, L.A. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment / M.F. Minicucci et al. // *Clin Cardiol.* – 2011. – Vol. 34(7). – P. 410-414.

45. Baigent, C., Collins, R., Appleby, P., Parish, S., Sleight, P., Peto, R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group / C. Baigent et al. // *BMJ.* – 1998. – Vol. 2, Is. 316(7141). – P. 1337-1343.

46. Berg, R., Buhari, C. Treating and Preventing No-Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory / R. Berg, C. Buhari // *Current Cardiology Reviews.* – 2012. – Vol. 8(3). – P. 209-214.

47. Berry, C., Kellman, P., Mancini, C., Chen, M.Y., Bandettini, W.P., Lowrey, T., Hsu, L.Y., Aletras, A.H., Arai, A.E. Magnetic resonance imaging delineates the ischemic area at risk and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction / C. Berry // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 527-535.

48. Betgem, R.P., de Waard, G.A., Nijveldt, R., Beek, A.M., Escaned, J., van Royen, N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction / R.P. Betgem et al. // *Nature Reviews Cardiology.* – 2015. – Vol. 12(3). – P. 156–167.

49. Bethke, A., Shanmuganathan, L., Andersen, G.Ø., Eritsland, J., Swanson, D., Kløw, N.E., Hoffmann, P. Microvascular perfusion in infarcted and remote myocardium after successful primary PCI: angiographic and CMR findings / A. Bethke et al. // *Eur Radiol.* – 2019. – Vol. 29(2). – P. 941-950.

50. Bochaton, T., Lassus, J., Paccalet, A., Derimay, F., Rioufol, G., Prieur, C. et al. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients / T. Bochaton et al. // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16(1). – e0245684.
51. Bouleti, C., Mewton, N., Germain, S. The no-reflow phenomenon: State of the art / C. Bouleti, N. Mewton, S. Germain // Arch Cardiovasc Dis. – 2015. – Vol. 108. – P. 661–674.
52. Brener, S.J., Barr, L.A., Burchenal, J.E., et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators / S.J. Brener, L.A. Barr, J.E. Burchenal, et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 8. – P. 734-741.
53. Bruder, O., Breuckmann, F., Jensen, C., Jochims, M., Naber, C.K., Barkhausen, J., Erbel, R., Sabin, G.V., Herzzinfarktverbund Essen. Prognostic impact of contrast-enhanced CMR early after acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in a regional STEMI network: results of the “Herzzinfarktverbund Essen” / O. Bruder et al. // Herz. – 2008. – Vol. 33(2). – P. 136-142.
54. Bulluck, H., Dharmakumar, R., Arai, A.E., Berry, C., Hausenloy, D.J. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Recent Advances, Controversies, and Future Directions / H. Bulluck et al. // Circulation. – 2018. – Vol. 137. – P. 1949–1964.
55. Bulluck, H., Go, Y.Y., Crimi, G., Ludman, A.J., Rosmini, S., Abdel-Gadir, A., Bhuva, A.N., Treibel, T.A., Fontana, M., Pica, S., Raineri, C., Sirker, A., Herrey, A.S., Manisty, C., Groves, A., Moon, J.C., Hausenloy, D.J. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance / H. Bulluck et al. // J Cardiovasc Magn Reson. – 2017. – Vol. 19. – P. 26.
56. Bulluck, H., Hammond-Haley, M., Weinmann, S., Martinez-Macias, R., Hausenloy, D.J. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection

Studies: Insights from Randomized Controlled Trials / H. Bulluck et al. // JACC Cardiovasc Imaging. – 2017. – Vol. 10(3). – P. 230-240.

57. Bulluck, H., Chan, M.H.H., Paradies, V., Yellon, R.L., Ho, H.H., Chan, M.Y., Chin, C.W.L., Tan, J.W., Hausenloy, D.J. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / H. Bulluck et al. // J Cardiovasc Magn Reson. – 2018. – Vol. 8, Is. 20(1). – P. 72.

58. Galea, N., Dacquino, G.M., Ammendola, R.M., Coco, S., Laura, De Luca, L.A. et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction / N. Galea et al. // European Radiology. – 2019. – Vol. 29. – P. 2369–2377.

59. Calvieri, C., Masselli, G., Monti, R., Spreca, M., Gualdi, G.F., Fedele, F. Intramyocardial Hemorrhage: An Enigma for Cardiac MRI? / C. Calvieri et al. // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2. – P. 1-8.

60. Carlsson, M., Ubachs, J.F.A., Hedström, E., Heiberg, E., Jovinge, S., Arheden, H. Myocardium at Risk After Acute Infarction in Humans on Cardiac Magnetic Resonance Quantitative Assessment During Follow-Up and Validation With Single-Photon Emission Computed Tomography / M. Carlsson et al. // JACC: Cardiovascular imaging. – 2009. – Vol. 2(5). – P. 569-576.

61. Carrick, D., Haig, C., Rauhalampi, S., Ahmed, N., Mordi, I., McEntegart, M., Petrie, M.C., Eteiba, H. et al. Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors / D. Carrick et al. // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 1044-1059.

62. Carrick, D., Haig, C., Ahmed, N., McEntegart, M., Petrie, M.C., Eteiba, H., Hood, S. et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Relation to Microvascular Obstruction

and Prognostic Significance / D. Carrick et al. // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – e004148.

63. Carrick, D., Haig, C., Maznyczka, A.M., Carberry, J., Mangion, K., Ahmed, N. et al. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction / D. Carrick et al. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72 (3). – P. 720–730

64. Cheong, B.Y.C., Muthupillai, R., Wilson, J.M., Sung, A., Huber, S., Amin, S., Elayda, A., Vei-Vei, Lee, Flamm, S.D. Prognostic Significance of Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Survival of 857 Patients With and Without Left Ventricular Dysfunction / B.Y.C. Cheong // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 2069-2076.

65. Clarke, J.D., Kennedy, R., Duarte Lau, F., Lancaster, G.I., Zarich, S.W. Invasive Evaluation of the Microvasculature in Acute Myocardial Infarction: Coronary Flow Reserve versus the Index of Microcirculatory Resistance / J.D. Clarke et al. // *J Clin Med*. – 2019. – Vol. 29, Is. 9(1). – P. 86.

66. Coggins, M.P., Le, D.E., Wei, K., Goodman, N.C., Lindner, J.R., Kaul, S. Noninvasive prediction of ultimate infarct size at the time of acute coronary occlusion based on the extent and magnitude of collateral-derived myocardial blood flow / M.P. Coggins et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2471–2477.

67. Dalen, J.E., Alpert, J.S., Goldberg, R.J. The Epidemic of the 20th Century: Coronary Heart Disease / J.E. Dalen, J.S. Alpert, R. J. Goldberg // *Am J Med*. – 2014. – Vol. 127(9). – P. 807-812.

68. Doherty, D.J., Sykes, R., Mangion, K., Berry, C. Predictors of Microvascular Reperfusion After Myocardial Infarction / D.J. Doherty et al. // *Curr Cardiol Rep*. – 2021. – Vol. 23(3). – P. 21.

69. Durante, A., Laricchia, A., Benedetti, G., Esposito, A., Margonato, A., Rimoldi, O. Identification of High-Risk Patients after ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Comparison between Angiographic and Magnetic

Resonance Parameters / A. Durante et al. // *Circulation Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 10(6). – e005841.

70. Durante, A., Laricchia, A., Benedetti, G., Esposito, A., Margonato, A., Rimoldi, O., De Cobelli, F., Colombo, A., Camici, P.G. Identification of High-Risk Patients after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparison Between Angiographic and Magnetic Resonance Parameters / A. Durante et al. // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 10(6). – e005841.

71. D'Souza, S.P., Mamas, M.A., Fraser, D.G., Fath-Ordoubadi, F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis / S.P. D'Souza et al. // *Eur Heart J*. – 2011. – Vol. 32(8). – P. 972-982.

72. Eitel, I., Kubusch, K., Strohm, O., Desch, S., Mikami, Y., de Waha, S. et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST elevation myocardial infarction / I. Eitel et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2011. – Vol. 4. – P. 354–362.

73. Engblom, H., Heiberg, E., Erlinge, D., Jensen, S.E., Nordrehaug, J.E., Dubois-Rande, J., Halvorsen, S., Hoffmann, P., Koul, S., Carlsson, M., Atar, D., Arheden, H. Sample Size in Clinical Cardioprotection Trials Using Myocardial Salvage Index, Infarct Size, or Biochemical Markers as Endpoint / H. Engblom et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5. – e002708.

74. 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 / J. K. Fajar, T. Heriansyah, M.S. Rohman // *Indian Heart J*. – 2018. – Vol. 70, Suppl 3. – P. 406-418.

75. Farah, A., Barbagelata, A. Unmet goals in the treatment of Acute Myocardial Infarction: Review / A. Farah, A. Barbagelata // *F1000Research*. – 2017. – Vol. 6(1000 Faculty Rev). – P. 1243.

76. Fernández-Jiménez, R., Sánchez-González, J., Agüero, J., García-Prieto, J., López-Martín, G.J., García-Ruiz, J.M., Molina-Iracheta, A. et al.

Myocardial Edema After Ischemia/Reperfusion Is Not Stable and Follows a Bimodal Pattern Imaging and Histological Tissue Characterization / R. Fernández-Jiménez et al. // Journal of the American college of cardiology. – 2015. – Vol. 65(4). – P. 315-323.

77. Fischman, D.L., Leon, M.B., Baim, D.S., Schatz, R.A., Savage, M.P., Penn, I. et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators / D.L. Fischman et al. // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 25, Is. 331(8). – P. 496-501.

78. Francone, M., Bucciarelli-Ducci, C., Carbone, I., Canali, E., Scardala, R., Calabrese, F.A., Sardella, G., Mancone, M., Catalano, C., Fedele, F., Passariello, R., Bogaert, J., Agati, L. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance / M. Francone et al. // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54(23). – P. 2145-2153.

79. Galasso, G., Schiekofer, S., D'Anna, C., Gioia, G.D., Piccolo, R., Niglio, T. et al. No-Reflow Phenomenon: Pathophysiology, Diagnosis, Prevention, and Treatment. A Review of the Current Literature and Future Perspectives / G. Galasso et al. // Angiology. – 2013. – P. 1-10.

80. Galli, A., Lombardi, F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure / A. Galli, F. Lombardi // Cardiol Res Pract. – 2016. – 2579832.

81. Ganame, J., Messalli, G., Masci, P.G. Time course of infarct healing and left ventricular remodeling in patients with reperfused ST-segment elevation myocardial infarction using comprehensive magnetic resonance imaging / J. Ganame, G. Messalli, P.G. Masci // Eur. Radiol. – 2011. – Vol .21, No.4. – P.693-701.

82. Ganame, J., Messalli, G., Dymarkowski, S., Rademakers, F.E., Desmet, W., de Werf, F.V. et al. Impact of myocardial haemorrhage on left

ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction / J. Ganame et al. // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1440-1449.

83. Gaut, J.P., Liapis, H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review / J.P. Gaut, H. Liapis // *Clin Kidney J*. – 2020. – Vol. 10, Is. 14(2). – P. 526-536.

84. Gerber, T.C. et al. Clinical safety of magnetic resonance imaging early after coronary artery stent placement / T.C. Gerber et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1295-1298.

85. Cha, M.J., Lee, J.H., Jung, H.N., Kim, Y., Choe, Y.H., Kim, S.M. Cardiac magnetic resonance-tissue tracking for the early prediction of adverse left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction / M.J. Cha et al. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 35(11). – P. 2095-2102.

86. Ghugre, N.R., Pop, M., Thomas, R. et al. Hemorrhage promotes inflammation and myocardial damage following acute myocardial infarction: insights from a novel preclinical model and cardiovascular magnetic resonance / N.R. Ghugre, M. Pop, R. Thomas et al. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2017. – Vol. 19(50). – P. 1-13.

87. Gibson, M., Kirtane, A.J., Murphy, S.A. et al. TIMI Study Group Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)- TIMI 34 trial / M. Gibson, A.J. Kirtane, S.A. Murphy et al. // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 152. – P. 668-675.

88. Gibson, C.M., Kirtane, A.J., Morrow, D.A., Palabrica, T.M., Murphy, S.A., Stone, P.H., Scirica, B.M., Jennings, L.K., Herrmann, H.C., Cohen, D.J., McCabe, C.H., Braunwald. E., TIMI Study Group. Association between thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade, biomarkers, and clinical outcomes among patients with moderate- to high-risk acute coronary syndromes: observations from the randomized trial to evaluate the relative

PROTECTION against post-PCI microvascular dysfunction and post-PCI ischemia among antiplatelet and antithrombotic agents-Thrombolysis In Myocardial Infarction 30 (PROTECT-TIMI 30) / C.M. Gibson et al. // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152(4). – P. 756-761.

89. Gwechenberger, M., Mendoza, L.H., Youker, K., Frangogiannis, N.G., Smith, C.W., Michael, L.H. et al. Cardiacmyocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions / M. Gwechenberger et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 546–551.

90. Heiberg, E., Sjögren, J., Ugander, M., Carlsson, M., Engblom, H., Arheden, H. Design and validation of Segment--freely available software for cardiovascular image analysis / E. Heiberg et al. // *BMC Med Imaging.* – 2010. – Vol. 11, Is. 10. – P. 1.

91. Hamirani, Y.S., Wong, A., Kramer, C.M., Salerno, M. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.S. Hamirani et al. // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 7(9). – P. 940-952.

92. He, H., Chen, X.R., Chen, Y.Q., Niu, T.S., Liao, Y.M. Prevalence and Predictors of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Meta-Analysis / H. He et al. // *J Interv Cardiol.* – 2019. – Vol. 25. – 2750173.

93. Hombach, V., Merkle, N., Bernhard, P., Rasche, V., Rottbauer, W. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010 / V. Hombac et al. // *Cardiol J.* – 2010. – Vol. 17(6). – 549-557.

94. Hossmann, K.A., Hossmann, V., Böttiger, B.W. Thrombolysis for Prevention of Cerebral No-Reflow after Cardiopulmonary Resuscitation / K.A. Hossmann, V. Hossmann, B.W. Böttiger // *Общая реаниматология.* – 2009. – №2. – P. 31-36.

95. Husser, O., Monmeneu, J.V., Sanchis, J., Nunez, J., Lopez-Lereu, M.P. et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction / O. Husser et al. // *Int.J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 2047–2054.
96. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M.J., Boateng, S., Sanborn, T. et al. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 / B. Ibanez et al. // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – № 23 (5). – С. 103-158.
97. 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) / B. Ibanez et al. // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, Is. 2. – P. 119-177.
98. Ibanez, B., Aletras, A.H., Arai, A.E., Arheden, H., Bax, J., Berry, C., Bucciarelli-Ducci, C., Croisille, P., Dall'Armellina, E., Dharmakumar, R., Eitel, I., Fernández-Jiménez, R., Friedrich, M.G., García-Dorado, D., Hausenloy, D.J., Kim, R.J., Kozerke, S., Kramer, C.M., Salerno, M., Sánchez-González, J., Sanz, J., Fuster, V. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel / B. Ibanez et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 16, Is. 74(2). – P. 238-256.
99. Ito, H. No-reflow Phenomenon in Patients with Acute Myocardial Infarction: Its Pathophysiology and Clinical Implications / H. Ito // *Acta Medica.* – 2009. – Vol. 63(4). – P. 164-168.
100. Iwakura, K., Ito, H., Takiuchi, S. et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction / K. Iwakura, H. Ito, S. Takiuchi et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1269–1275.

101. Kali, A., Tang, R.L., Kumar, A., Min, J.K., Dharmakumar, R. Detection of acute reperfusion myocardial hemorrhage with cardiac MR imaging: T2 versus T2 / A. Kali et al. // *Radiology*. – 2013. – Vol. 269. – P. 387-395.
102. Kali, A., Kumar, A., Cokic, I., Tang, R.L., Tsiftaris, S.A., Friedrich, M.G., Dharmakumar, R. Chronic manifestation of postreperfusion intramyocardial hemorrhage as regional iron deposition: a cardiovascular magnetic resonance study with ex vivo validation / A. Kali et al. // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 6. – P. 218-228.
103. Kandler, D., Lücke, C., Grothoff, M., Lehmkuhl, L., Nitzsche, S., Riese, F. et al. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging / D. Kandler et al. // *European Radiology*. – 2014. – Vol. 24(12). – P. 3277-3288.
104. Karimianpour, A., Maran, A. Advances in Coronary No-Reflow Phenomenon - a Contemporary Review / A. Karimianpour, A. Maran // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2018. – Vol. 20(9). – P. 44.
105. Kaul, S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: Mechanisms and treatment options / S. Kaul // *Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64(2). – P. 77-85.
106. Keeley, E.C., Boura, J.A., Grines, C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 13-20.
107. Kelbæk, H., Høfsten, D.E., Køber, L. et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial / H. Kelbæk, D.E. Høfsten, L. Køber et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 2199-2206.
108. Kendziora, B., Dewey, M. Prognostic value of the myocardial salvage index measured by T2-weighted and T1- weighted late gadolinium enhancement

magnetic resonance imaging after ST-segment elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-regression analysis / B. Kendziora, M. Dewey // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15(2). – e0228736.

109. Kidambi, A., Mather, A.N., Motwani, M., Swoboda, P., Uddin, A., Greenwood, J.P. et al. The effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on contractile recovery in reperfused myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance / A. Kidambi et al. // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2013. – Vol. 15(58). – P. 1-9.

110. Kim, R.J., Wu, E., Rafael, A., Parker, M.A. The use of contrastenhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction / R.J. Kim, E. Wu, A. Rafael, M.A. Parker // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1445-1453.

111. Kim, R.J., Fieno, D.S., Parrish, T.B., Harris, K., Chen, E.L., Simonetti, O., Bundy, J., Finn, J.P., Klocke, F.J., Judd, R.M. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function / R.J. Kim et al. // Circulation. – 1999. – Vol.100. – P. 1992–2002.

112. Kirma, C., Izgi, A., Dunder, C., Tanalp, A.C., Oduncu, V., Aung, S.M., Sonmez, K., Mutlu, B. et al. Clinical and Procedural Predictors of No-Reflow Phenomenon After Primary Percutaneous Coronary Interventions. Experience at a Single Center / C. Kirma et al. // Circ J. – 2008. – Vol. 72. – P. 716-721.

113. Kloner, R.A., Ganote, C.E., Jennings, R.B. The "No-Reflow" Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog / R.A. Kloner, C.E. Ganote, R.B. Jennings // The Journal of Clinical Investigation. – 1974. – Vol. 54(6). – P. 1496-1508.

114. Kloner, R.A., King, K.S., Harrington, M.G. Novel Mechanisms of Myocardial Ischemia, Ischemia-Reperfusion, and Protection by Myocardial Conditioning. No-reflow phenomenon in the heart and brain / R.A. Kloner, K.S. King, M.G. Harrington // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2018. – Vol. 315. – P. 550-562.

115. Klug, G., Metzler, B. Assessing myocardial recovery following ST-segment elevation myocardial infarction: short- and long-term perspectives using cardiovascular magnetic resonance / G. Klug, B. Metzler // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2013. – 11(2). – 203-219.

116. Kranenburg van, M., Magro, M., Thiele, H., de Waha, S., Eitel, I., Cochet, A., Cottin, Y., Atar, D., Buser, P., Wu, E., Lee, D., Bodi, V., Klug, G., Metzler, B., Delewi, R., Bernhardt, P., Rottbauer, W., Boersma, E., Zijlstra, F., van Geuns, R.J. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients / M. van Kranenburg et al. // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 7(9). – P. 930-939.

117. Kwong, R.Y., Korlakunta, H. Diagnostic and prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability / R.Y. Kwong, H. Korlakunta // *Top Magn Reson Imaging.* – 2008. – Vol. 19(1). – P. 15-24.

118. Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* – 2015. – Vol. 16(3). – P. 233–271.

119. Larose, E., Rodés-Cabau, J., Pibarot, P., Rinfret, S., Proulx, G., Nguyen, C.M., Déry, J., Gleeton, O., Roy, L., Noël, B., Barbeau, G. et al. Predicting Late Myocardial Recovery and Outcomes in the Early Hours of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Traditional Measures Compared With Microvascular Obstruction, Salvaged Myocardium, and Necrosis Characteristics by Cardiovascular Magnetic Resonance / E. Larose et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 55(22). – P. 2459-2469.

120. Layne, K.A., Dargan, P.I., Archer, J.R.H., Wood, D.M. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents / K.A. Layne et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 84(11). – P. 2522-2534.

121. Lockie, T., Nagel, E., Redwood, S., Plein, S. The use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes / T. Lockie, E. Nagel, S. Redwood, S. Plein // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119(12). – P. 1671-1681.

122. Lønborg, J., Vejlstrup, N., Mathiasen, A.B., Thomsen, C., Jensen, J.S., Engstrøm, T. Myocardial area at risk and salvage measured by T2-weighted cardiovascular magnetic resonance: reproducibility and comparison of two T2-weighted protocols / J. Lønborg et al. // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2011. – Vol. 15, Is. 13(1). – P. 50.

123. Ma, M., Diao, K., Yang, Z., Zhu, Y., Guo, Y., Yang, M., Zhang, Y., He, Y. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) / M. Ma et al. // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97(30). – P. 1-9.

124. Ma, M., Diao, K., Yang, Z. et al. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) / M. Ma et al. // *An observational cohort study. Medicine*. – 2018. – Vol. (97). – P. 30.

125. Ma, Q., Ma, Y., Wang, X., Li, S., Yu, T., Duan, W., Wu, J., Wen, Z., Jiao, Y., Sun, Z., Hou, Y. Circulating miR-1 as a potential predictor of left ventricular remodeling following acute ST-segment myocardial infarction using cardiac magnetic resonance / Q. Ma et al. // *Quant Imaging Med Surg*. – 2020. – Vol.10(7). – P. 1490-1503.

126. Maksimenko, A.V., Turashev, A.P. No-reflow phenomenon and endothelial glycocalyx of microcirculation / A.V. Maksimenko, A.P. Turashev // *Biochem. Res. Int*. – 2012. – 85923.

127. Marra, M.P., Lima, J.A.C., Iliceto, S. MRI in acute myocardial infarction / M.P. Marra, J.A.C. Lima, S. Iliceto // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol.32. – P. 284–293.

128. Masci, P., Pavon, A.G., Muller, O., Iglesias, J., Vincenti, G., Monney, P., Harbaoui, B., Eeckhout, E., Schwitt, J. Relationship between CMR-derived parameters of ischemia/reperfusion injury and the timing of CMR after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction / P. Masci et al. // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2018. – Vol. 20(50). – P. 2-10.
129. Masci, P.-G., Pavon, A.G., Muller, O., Iglesias, J.F., Vincenti, G., Monney, P., Harbaoui, B., Eeckhout, E., Schwitter, J. Relationship between CMR-derived parameters of ischemia/reperfusion injury and the timing of CMR after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction / P.-G. Masci et al. // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2018. – Vol. 20. – P. 50.
130. Mather, A.N., Fairbairn, T.A., Ball, S.G., Greenwood, J., Plein, S. Reperfusion haemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk / A.N. Mather et al. // Heart. – 2011. – Vol. 97 (6). – P. 453-459.
131. Matsumoto, H., Matsuda, T., Miyamoto, K., Shimada, T., Mikuri, M., Hiraoka, Y. Peri-infarct zone on early contrast-enhanced CMR imaging in patients with acute myocardial infarction / H. Matsumoto et al. // JACC Cardiovasc Imaging. – 2011. – Vol. 4. – P. 610-618.
132. Maznyczka, A.M., Cartney, P.J., Eteiba, H., Greenwood, J.P., Muir, D.F., Chowdhary, S., Gershlick, A.H., et al. T-TIME Group. One-Year Outcomes After Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention: The T-TIME Randomized Trial / A.M. Maznyczka et al. // Circ Cardiovasc Interv. – 2020. – Vol. 13(2). – e008855.
133. Menotti, A., Puddu, P.E., Tolonen, H., Adachi, H., Kafatos, A., Kromhout, D. Age at death of major cardiovascular diseases in 13 cohorts. The seven countries study of cardiovascular diseases 45-year follow-up / A. Menotti et al. // Acta Cardiol. – 2019. – Vol. 74(1). – P. 66-72.
134. Minicucci, M.F., Azevedo, P.S., Polegato, B.F., Paiva, S.A.R., Zornoff, L.A.M. Heart Failure After Myocardial Infarction: Clinical Implications

and Treatment / M.F. Minicucci // *Clinical Cardiol.* – 2011. – Vol. 34 (7). – P. 410–414.

135. Monassier, J-P. Reperfusion injury in acute myocardial infarction: From bench to cath lab. Part II: Clinical issues and therapeutic options / J-P. Monassier // *Archives of Cardiovascular Diseases.* – 2008. – Vol. 101 (9). – P. 565-575.

136. Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R. M. Lang, L. P. Badano, et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 277– 313.

137. Morcos, R., Kucharik, M., Bansal, P., Al Taii, H., Manam, R., Casale, J., Khalili, H., Maini, B. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Review and Practical Update / R. Morcos et al. // *Clin Med Insights Cardiol.* – 2019. – Vol. 1, Is. 13. – 1179546819878680.

138. Ndrepepa, G., Tiroch, K., Keta, D., Fusaro, M., Seyfarth, M. et al. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction / G. Ndrepepa et al. // *Circulation Cardiovascular Intervention.* – 2010. – Vol. 3(1). – P. 27-32.

139. Newby, L.K., Rutsch, W.R., Califf, R.M., Simoons, M.L., Aylward, P.E., Armstrong P.W., Woodlief L.H., Lee K.L. et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators / L.K. Newby et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1996. – Vol. 27(7). – P. 1646-1655.

140. Niccoli, G., Burzotta, F., Galiuto, L., Crea, F. Myocardial no-reflow in humans / G. Niccoli et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54(4). – P. 281-292.

141. Niccoli, G., Cosentino, N., Spaziani, C., Minelli, S., Fracassi, F., Crea, F. New strategies for the management of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention / G. Niccoli et al. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2011. – Vol. 9(5). – P. 615-630.

142. Nijveldt, R., Beek, A.M., Hofman, M.B., Umans, V.A., Algra, P.R., Spreeuwenberg, M.D., Visser, C.A., van Rossum, A.C. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance evaluation of infarct size and microvascular obstruction in optimally treated patients after acute myocardial infarction / R. J. Nijveldt et al. // *Cardiovasc Magn Reson.* – 2007. – Vol. 9(5). – P. 765-770.
143. Orn, S., Manhenke, C., Anand, I.S., Squire, I., Nagel, E., Edvardsen, T., Dickstein, K. Effect of left ventricular scar size, location, and transmuralty on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction / S. Orn et al. // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 15, Is. 99(8). – P. 1109-1114.
144. Ota, S., Tanimoto, T., Orii, M., Tanaka, A., Imanishi, T., Akasaka, T. et al. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S. Ota et al. // *Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 19 (4). – P. 272-277.
145. Payne, A.R., Berry, C., Kellman, P., Anderson, R., Hsu, L., Chen, M.Y. et al. Bright-Blood T2-Weighted MRI Has High Diagnostic Accuracy for Myocardial Hemorrhage in Myocardial Infarction A Preclinical Validation Study in Swine / A.R. Payne et al. // *Circulation Cardiovascular Intervention.* – 2011. – Vol. 9(7). – P. 738-745.
146. Peuhkurinen, K.J., Risteli, L., Melkko, J.T., Linnaluoto, M., Jounela, A., Risteli, J. Thrombolytic therapy with streptokinase stimulates collagen breakdown / K.J. Peuhkurinen et al. // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83(6). – P. 1969-1975.
147. Pfeffer, M.A., Braunwald, E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81(4). – P. 1161-1172.
148. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности 2016 / P. Ponikowski et al. // *Российский кардиологический журнал.* – 2017. – №1 (141). – С. 70–81.

149. Pontone, G., Guaricci, A.I., Andreini, D., Ferro, G., Guglielmo, M., Baggiano, A., Fusini, L., Muscogiuri, G., Lorenzoni, V., Mushtaq, S., Conte, E., Annoni, A., Formenti, A., Mancini, M.E., Carità, P., Verdecchia, M., Pica, S., Fazzari, F., Cosentino, N., Marenzi, G., Rabbat, M.G., Agostoni, P., Bartorelli, A.L., Pepi, M., Masci, P.G. Prognostic Stratification of Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (PROSPECT): A Cardiac Magnetic Resonance Study / G. Pontone et al. // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 10(11). – e006428.

150. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367(9510). – P. 569-578.

151. Reinstadler, S.J., Stiermaier, T., Reindl, M., Feistritz, H.J., Fuernau, G., Eitel, C., Desch, S., Klug, G., Thiele, H., Metzler, B., Eitel, I. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction / S.J. Reinstadler et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 20(2). – P. 138-146.

152. Rentrop, K.P., Feit, F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance / K.P. Rentrop, F. Feit // *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 170(5). – P. 971-980.

153. Robbers, L.F.H.J., Eerenberg, E.S., Teunissen, P.F.A. Jansen, M.F., Hollander, M.R., Horrevoets, A.J., et al. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage / L.F.H.J. Robbers et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2346-2353.

154. Roghi, A., Poggiali, E., Duca, L., Mafrici, A., Pedrotti, P., Paccagnini, S., Brenna, S., Galli, A., Consonni, D., Cappellini, M.D. Role of non-transferrin-bound iron in the pathogenesis of cardiotoxicity in patients with ST-elevation myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging / A. Roghi et al. // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol. 199. – P. 326-332.

155. Sakuma, T., Sklenar, J., Leong-Poi, H., Goodman, N.C., Glover, D.K., Kaul, S. Molecularimaging identifies regions with microthromboemboli during primary angio-plasty in acute coronary thrombosis / T. Sakuma et al. // *J Nucl Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1194–1200.
156. Sattur, S., Sarwar, B., Sacchi, T.J., Brener, S.J. Correlation between markers of reperfusion and mortality in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review / S. Sattur et al. // *J Invasive Cardiol.* – 2014. – Vol. 26(11). – P. 587-95.
157. Savoye, C., Equine, O., Tricot, O., Nugue, O., Segrestin, B., Sautière, K., Elkohen, M., Pretorian, E.M., Taghipour, K., Philias, A., Aumégeat, V., Decoulx, E., Ennezat, P.V., Bauters, C. REmodelage VEntriculaire study group. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] study group) / C. Savoye et al. // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 1, Is. 98(9). – P. 1144-1149.
158. Sejersten, M., Birnbaum, Y., Ripa, R.S, et al. Influences of electrocardiographic ischaemia grades and symptom duration on outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis versus primary percutaneous coronary intervention: results from the DANAMI-2 trial / M. Sejersten, Y. Birnbaum, R.S. Ripa et al. // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1577-1582.
159. Sezer, M., Royen, N., Umman, B., Bugra, Z., Bulluck, H., Hausenloy, D.J., Umman, S. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective / M. Sezer et al. // *Journal of the American Heart Association.* – 2018. – Vol. 7. – e009949.
160. Sezer, M., Royen, N. van, Umman, B., Bugra, Z., Bulluck, H., Hausenloy, D.J., Umman, S. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective / M. Sezer et al. // *Journal of the American Heart Association.* – 2018. – Vol. 7 (21). – P. 6.

161. Shellock, F.G. Guidelines for the Management of Patients with Coronary Artery Stents Referred for MRI Procedures. – 2002. – URL: http://www.ismrm.org/smrt/safety_page/2019.Shellock.Coronary.Stent.MRI.Guidelines.pdf

162. Shellock, F.G. Reference Manual for Magnetic Resonance Safety, Implants, and Devices: 2019 Edition. – Los Angeles, CA: Biomedical Research Publishing Group, 2019.

163. Sierra-Fragoso, Á.A., Galván-García, J.E., Vargas-Ramírez, J.F., Arboine-Aguirre, L.A., Muñoz-Consuegra, C.E., Zapata-Ruiz, A., Palacios-Rodríguez, J.M. Pharmacoinvasive strategy versus primary angioplasty in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / Á.A. Sierra-Fragoso et al. // *Rev Mex Cardiol.* – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 126-133.

164. Soeda, T., Higuma, T., Abe, N., Yamada, M., Yokoyama, H., Shibutani, S., Ong, D.S., Vergallo, R. 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 / T. Soeda et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* – 2017. – Vol. 18. – 103-110.

165. Song, F., Sun, G., Liu, J., Chen, J.Y., He, Y., Chen, S., Chen, G., Tan, N., Liu, Y., RESCIND Group. The association between post-procedural oral hydration and risk of contrast-induced acute kidney injury among ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / F. Song et al. // *Ann Transl Med.* – 2019. – Vol. 7(14). – P. 321.

166. Springeling, T., Rossi, A., Moelker, A., van Geuns, R.M. Cardiovascular MRI in acute myocardial infarction / T. Springeling et al. // *Interv. Cardiol.* – 2010. – Vol. 2(3). – 327-339.

167. Stiermaier, T., Jobs, A., de Waha, S., Fuernau, G., Pöss, J., Desch, S., Thiele, H., Eitel, I. Optimized Prognosis Assessment in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Using a Cardiac Magnetic Resonance Imaging Risk Score / T. Stiermaier et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 10(11). – e006774.

168. Tanai, E., Frantz, S. Pathophysiology of Heart Failure / E. Tanai, S. Frantz // *Comprehensive Physiology*. – 2016. – P. 187–214.
169. Sun, Z.Q., Yu, T.T., Ma, Y., Ma, Q.M., Jiao, Y.D., He, D.X., Jia-Ke, W., Wen, Z.Y., Wang, X.N., Hou, Y., Sun, Z.J. Depression and myocardial injury in ST-segment elevation myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance imaging study / Z.Q. Sun et al. // *World J Clin Cases*. – 2020. – Vol. 8(7). – P. 1232-1240.
170. Tejedor-Viñuela, P. et al. Safety of early cardiac magnetic resonance imaging in acute myocardial infarction patients with stents / P. Tejedor-Viñuela et al. // *Rev Esp Cardiol*. – 2006. – Vol. 59. – P. 1261-1267.
171. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 605-613.
172. Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Chaitman, B.R., Bax, J.J., Morrow, D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen et al. // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, Is. 3(14). – P. 237-269.
173. Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., Nichols, M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend et al. // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – P. 3232–3245.
174. Traverse, J.H., Henry, T.D., Moye', L.A. Is the measurement of left ventricular ejection fraction the proper end point for cell therapy trials? An analysis of the effect of bone marrow mononuclear stem cell administration on left ventricular ejection fraction after ST-segment elevation myocardial infarction when evaluated by cardiac magnetic resonance imaging / J.H. Traverse, T.D. Henry, L.A. Moye' // *Am Heart J*. – 2011. – Vol. 162(4). – P. 671-677.
175. Van't Hof, A.W., Ten Berg, J., Heestermans, T. et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction

undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial / A.W. Van't Hof, J. Ten Berg, T. Heestermans et al. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 537-546.

176. Vardas, P.E. The European Society of Cardiology: Priorities, Projects, Plans / P.E. Vardas // *Hellenic. J. Cardiology*. – 2012. – №53. – P.489-490.

177. Vargas-Barrón, J., González-Pacheco, H., Meléndez-Ramírez, G., Roldán, F.J., Damas-De los Santos, F., Meave-González, A., Martínez-Sánchez, C. Intramyocardial hemorrhage in spontaneously reperfused myocardial infarction / J. Vargas-Barrón et al. // *Rev Invest Clin*. – 2014. – Vol. 66(2). – P. 107-112.

178. Versteysen, M.O., Bekkers, S.C., Smulders, M.W., Winkens, B., Muhl, C., Winkens, M.H., Leiner, T., Waltenberger, J.L., Kim, R.J., Gorgels, A.P. Performance of angiographic, electrocardiographic and MRI methods to assess the area at risk in acute myocardial infarction / M.O. Versteysen et al. // *Heart*. – 2012. – Vol. 98(2). – P. 109-115.

179. Vinten-Johansen, J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusioninjury / J. Vinten-Johansen // *Cardiovasc Res*. – 2004. – Vol. 61. – P. 481–497.

180. Waha, S., Patel, M.R., Granger, C.B., Ohman, E.M., Maehara, A., Eitel, I. et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials / S. Waha et al. // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38(47). – P. 3502–3510.

181. Widimský, P., Groch, L., Želízko, M. et al. Multicenter randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs. immediate thrombolysis vs. combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory / P. Widimský, L. Groch, M. Želízko et al. // *The PRAGUE Study. Eur Heart J*. – 2000. – Vol. 21. P. 823–831.

182. Wu, K.C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction / K.C. Wu // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2012. – Vol. 14(68). – P. 1-12.

183. Wu, E., Ortiz, J.T., Tejedor, P., Lee, D.C., Bucciarelli-Ducci, C., Kansal, P., Carr, J.C., Holly, T.A., Lloyd-Jones, D., Klocke, F.J., Bonow, R.O. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study / E. Wu et al. // *Heart*. – 2008. – Vol. 94(6). – P. 730-736.

184. Zanolla, L., Marino, P., Golia, G., Anselmi, M., Zardini, P., Borghi, C., Ambrosioni, E. The extent of regional wall motion abnormalities identifies patients at risk of extensive left ventricular remodeling: implications for the design of post myocardial infarction trials / L. Zanolla et al. // *G Ital Cardiol*. – 1999. – Vol. 29(1). – P. 20-26.

185. Zeymer, U., Zahn, R., Schiele, R. et al. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial / U. Zeymer, R. Zahn, R. Schiele et al. // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 1971-1977.

186. Zhang, S., Diao, J., Qi, C., Jin, J., Li, L., Gao, X., Gong, L., Wu, W. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / S. Zhang // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2018. – Vol. 2, Is. 18(1). – P. 75.

187. Zia, M.I., Ghugre, N.R., Connelly, K.A. Strauss, B.H., Sparkes, J.D., Dick, A.J. et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-Segment elevation myocardial infarction / M.I. Zia et al. // *Circulation Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol. 5. – P. 566-572.

ПРИЛОЖЕНИЕ

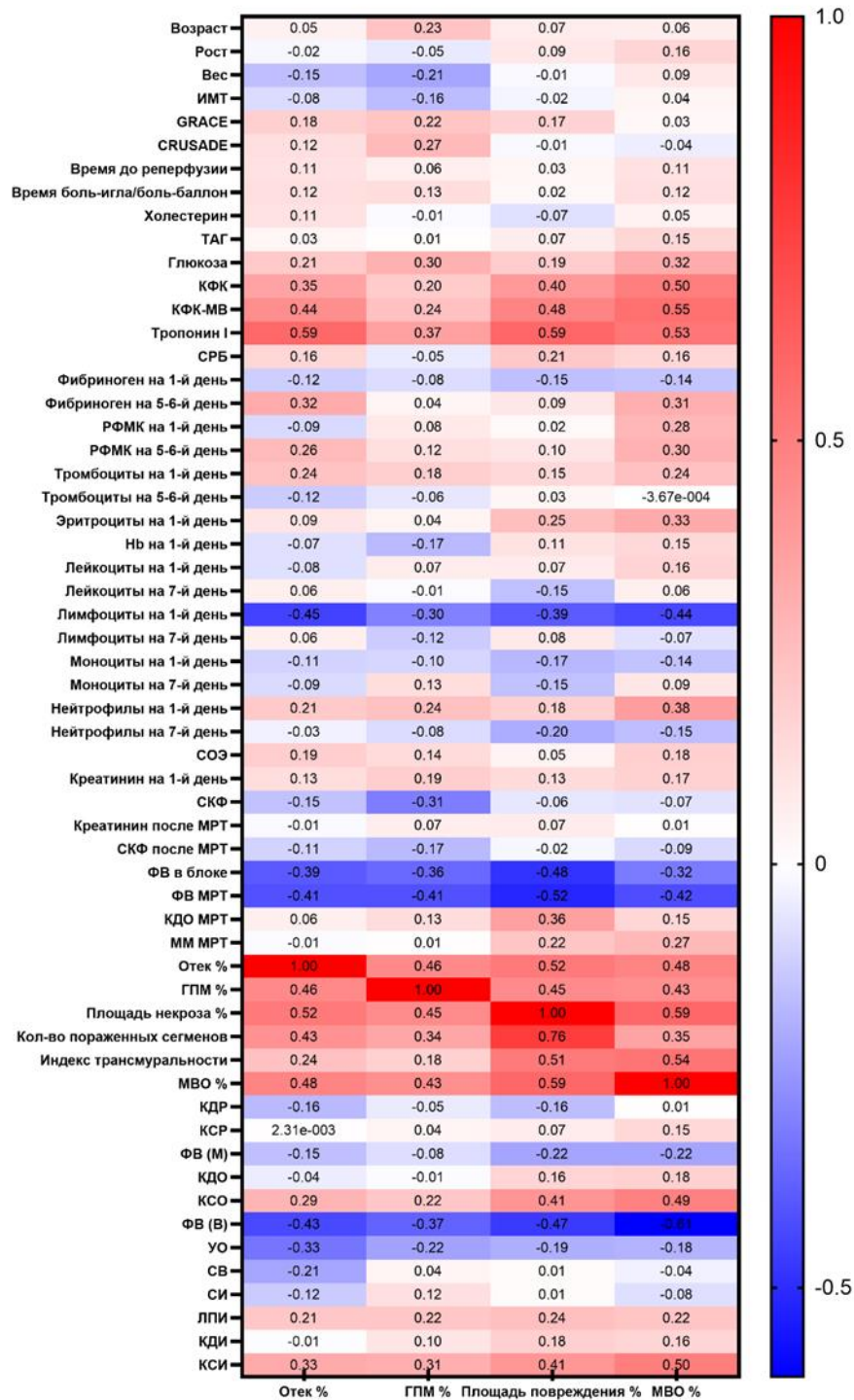


Рисунок 27. Анализ корреляционных связей факторов риска с размером отека (%), ГПМ (%), площадью повреждения (%) и МВО (%) на общей выборке пациентов. Тепловая карта для коэффициента ранговой корреляции Спирмена, абсолютные значения.

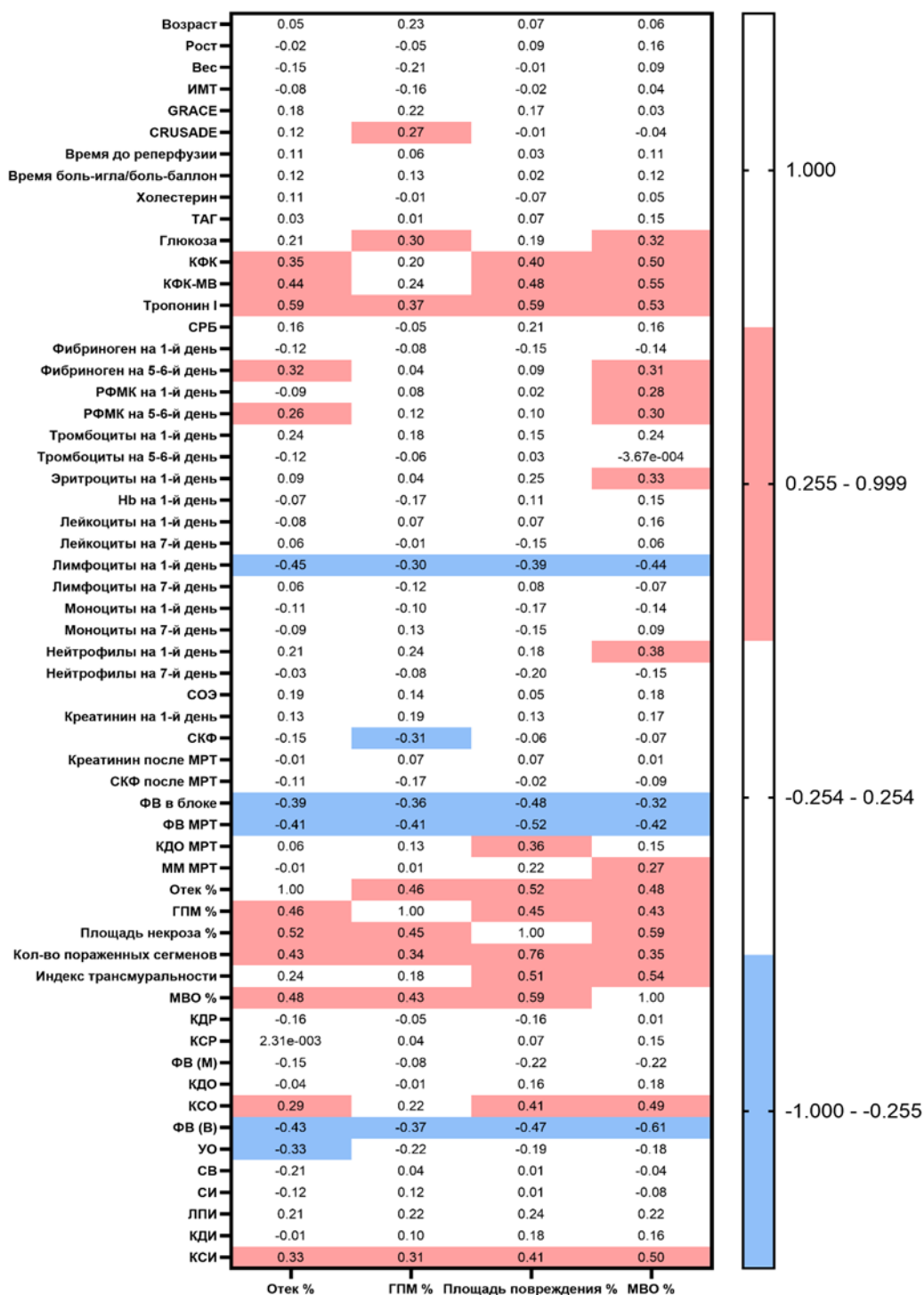


Рисунок 28. Анализ корреляционных связей факторов риска с размером отека (%), ГПМ (%), площадью повреждения (%) и МВО (%) на общей выборке пациентов. Тепловая карта для коэффициента ранговой корреляции Спирмена, только статистически значимые факторы.

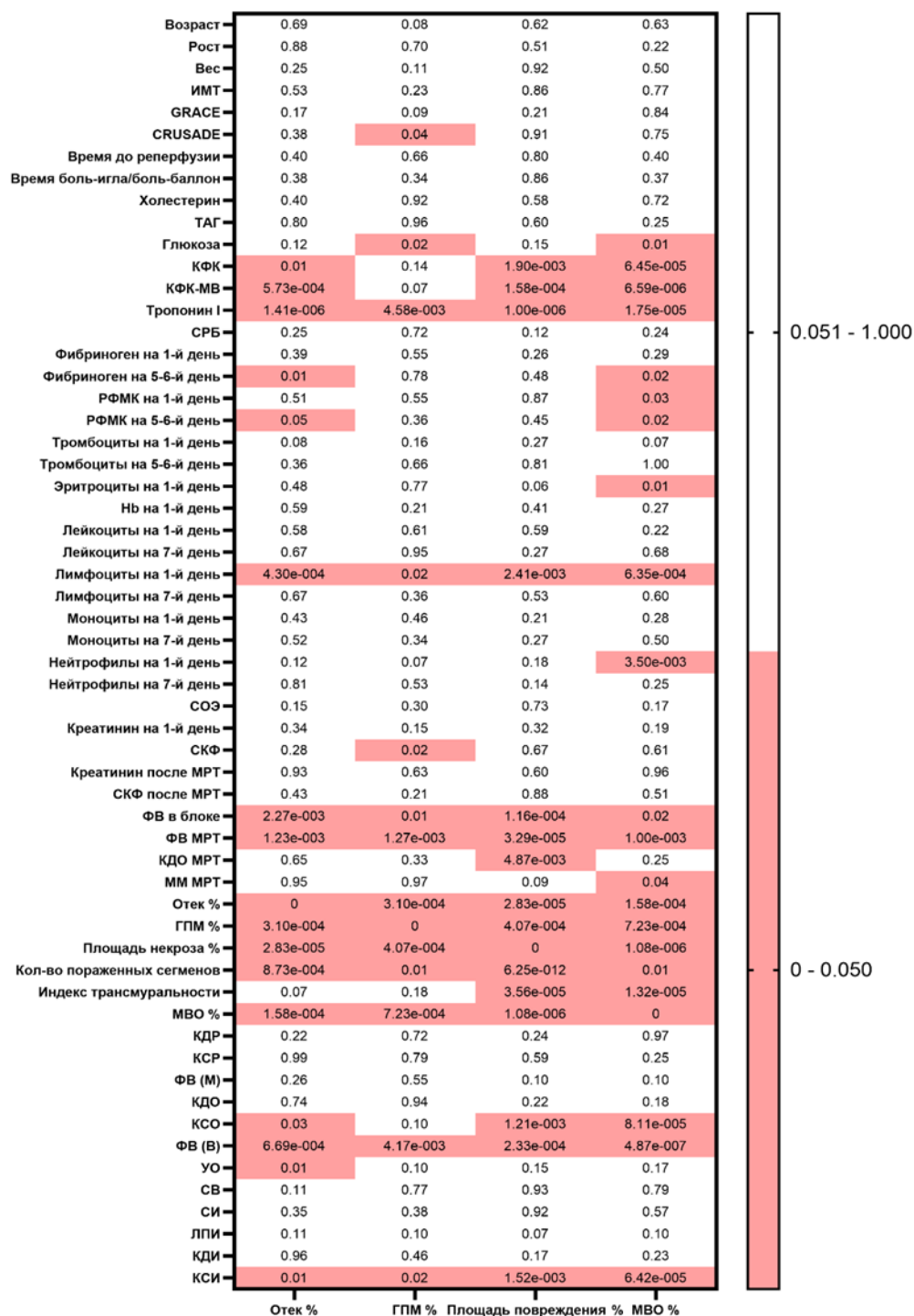


Рисунок 29. Анализ корреляционных связей факторов риска с размером отека (%), ГПМ (%), площадью повреждения (%) и МВО (%) на общей выборке пациентов. Тепловая карта для вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу P , только статистически значимые факторы.

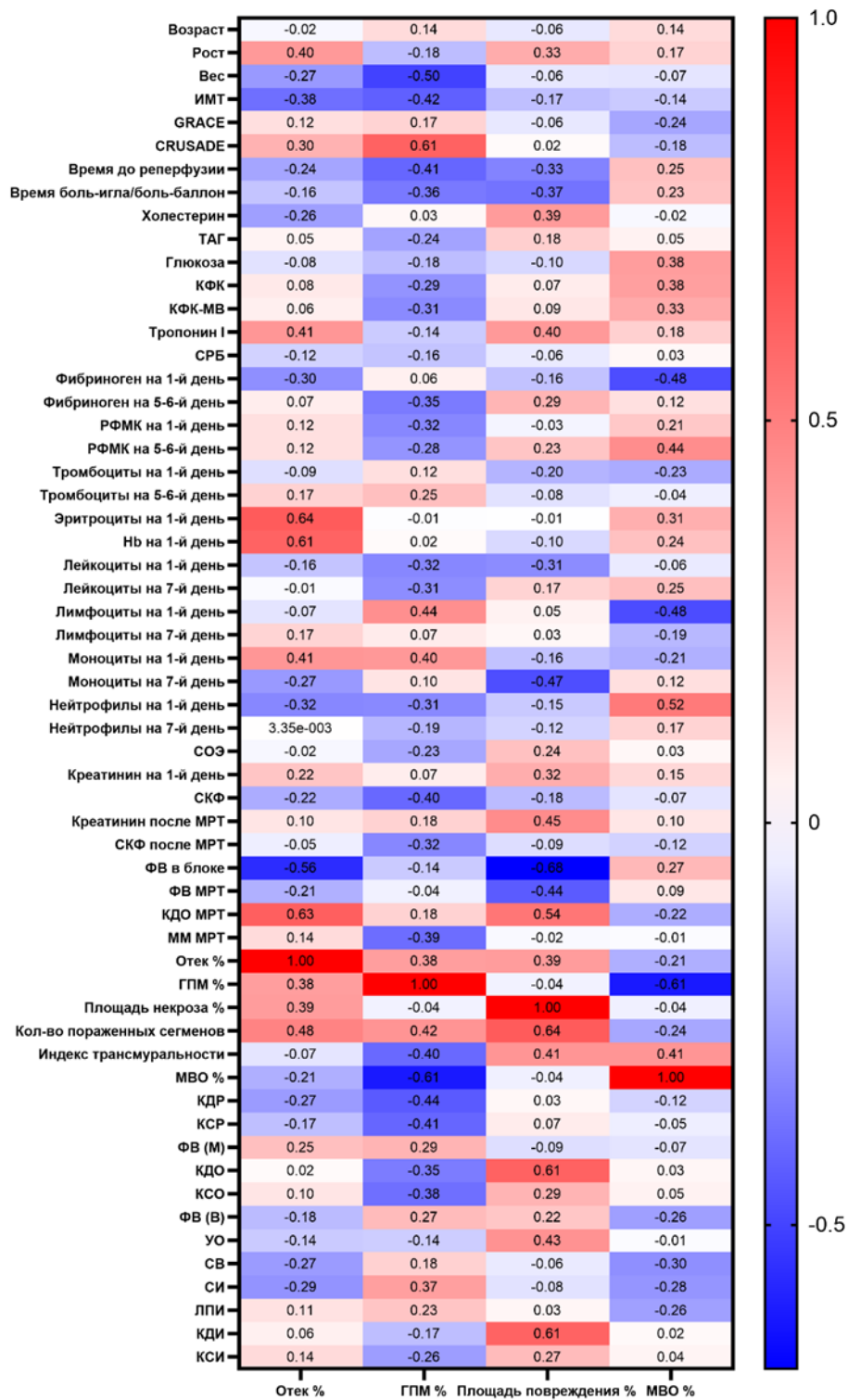


Рисунок 30. Анализ корреляционных связей факторов риска с размером отека (%), ГПМ (%), площадью повреждения (%) и МВО (%) на выборке пациентов с изолированным микрососудистым повреждением миокарда. Тепловая карта для коэффициента ранговой корреляции Спирмена, абсолютные значения.

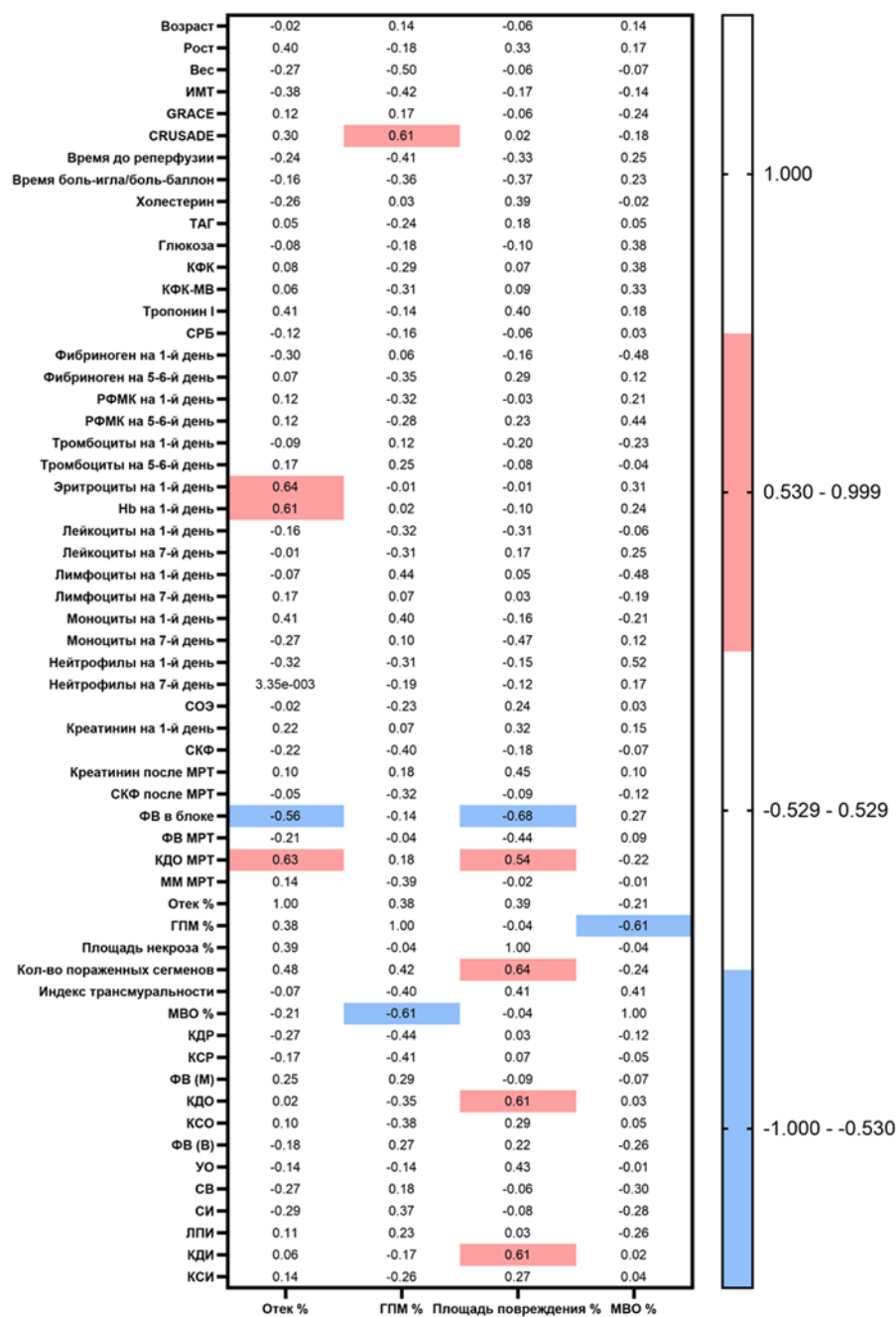


Рисунок 31. Анализ корреляционных связей факторов риска с размером отека (%), ГПМ (%), площадью повреждения (%) и МВО (%) на выборке пациентов с изолированным микрососудистым повреждением миокарда. Тепловая карта для коэффициента ранговой корреляции Спирмена, только статистически значимые факторы.

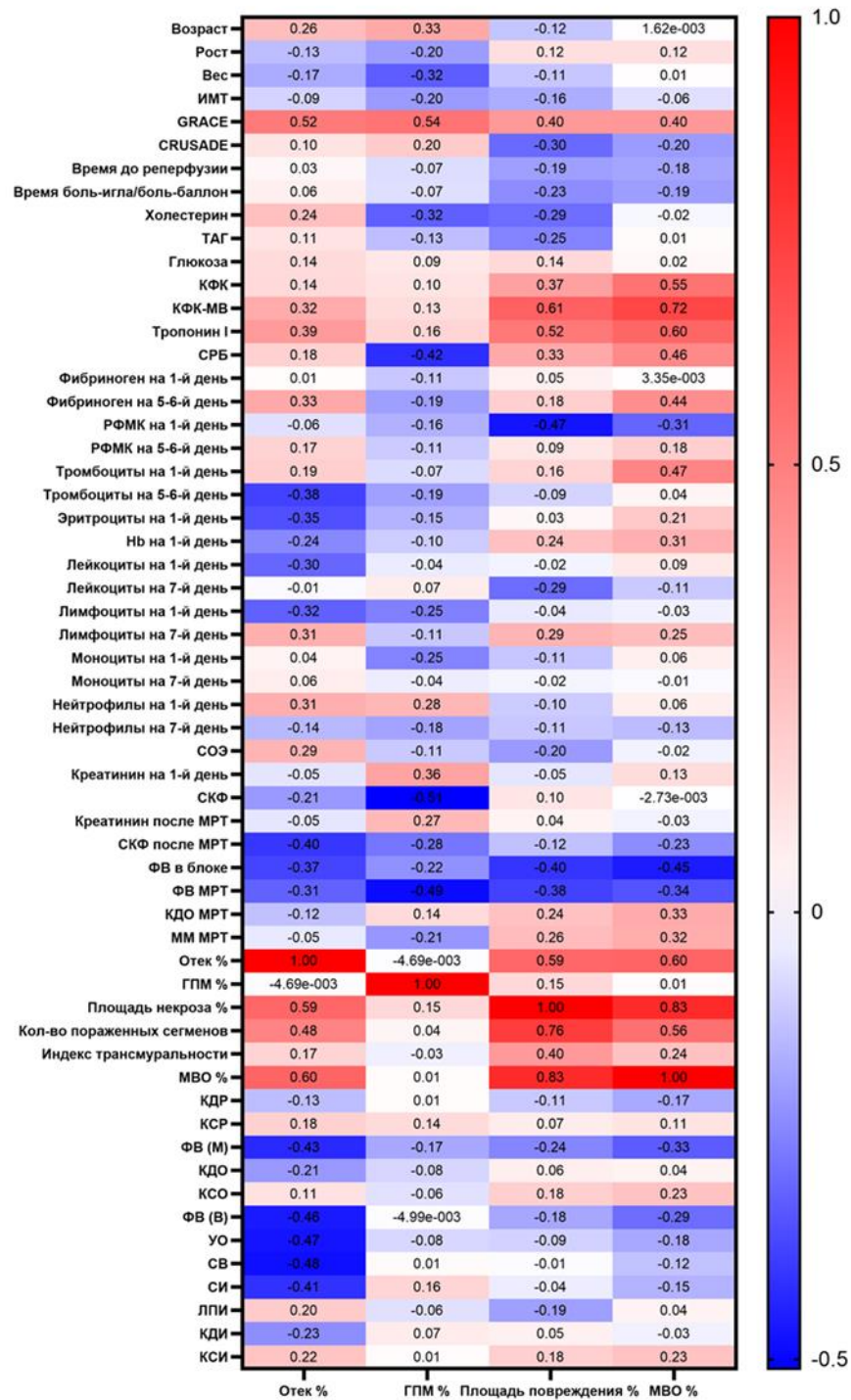


Рисунок 32. Анализ корреляционных связей факторов риска с размером отека (%), ГПМ (%), площадью повреждения (%) и МВО (%) на выборке пациентов с сочетанным микрососудистым повреждением миокарда. Тепловая карта для коэффициента ранговой корреляции Спирмена, абсолютные значения.

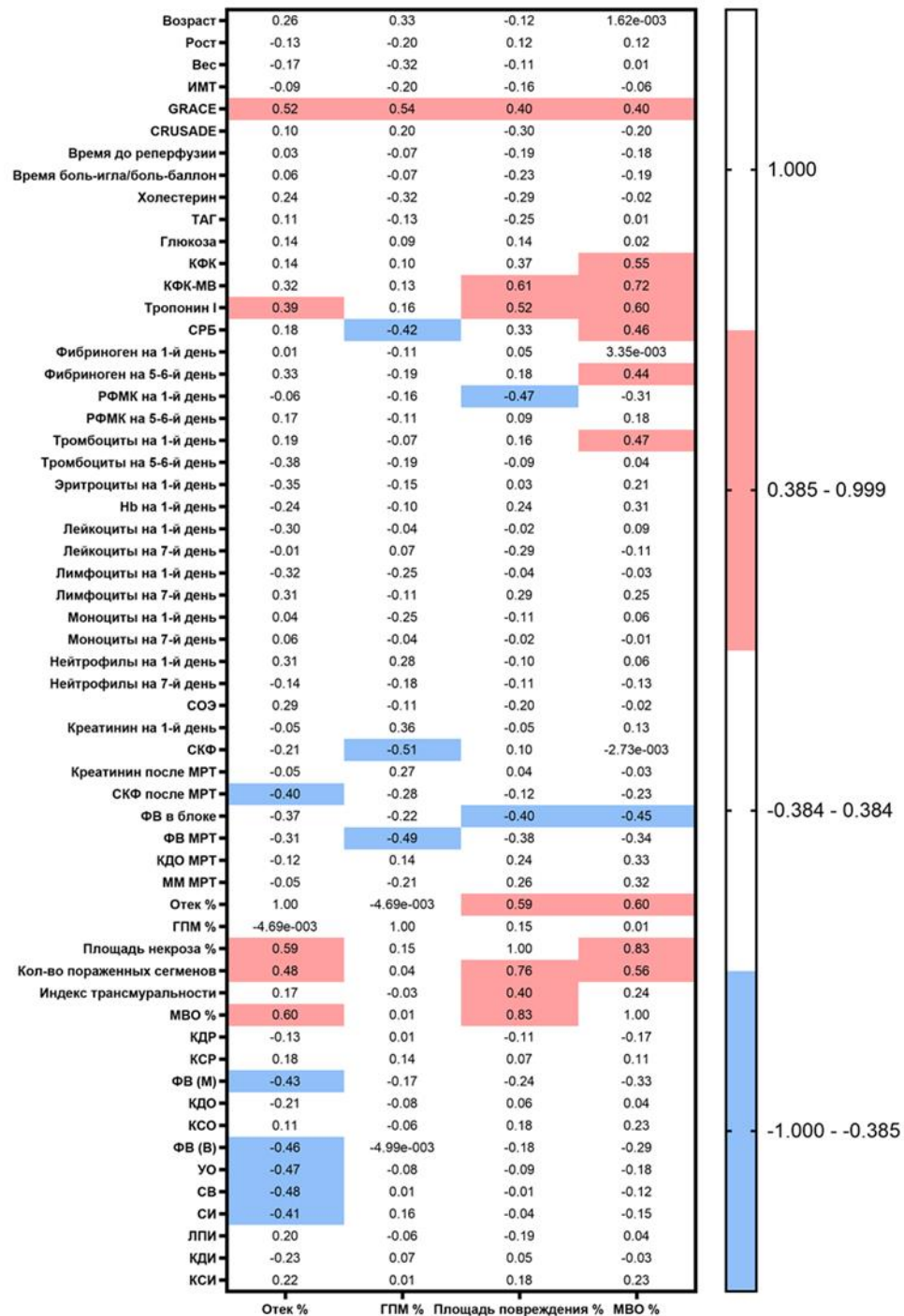


Рисунок 33. Анализ корреляционных связей факторов риска с размером отека (%), ГПМ (%), площадью повреждения (%) и МВО (%) на выборке пациентов с сочетанным микрососудистым повреждением миокарда. Тепловая карта для коэффициента ранговой корреляции Спирмена, только статистически значимые факторы.

**Таблицы по результатам кросс-валидации разработанных нейросетей
для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения
миокарда на валидационных когортах**

[illegible]

Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно
Сочетанное	Изолированн ое	Неверно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Изолирова нное	Неверно	Сочетанное	Сочетанное	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно
Изолированное	Изолированн ое	Верно	Изолирова нное	Изолированное	Верно	Изолирова нное	Изолирова нное	Верно	Изолирова нное	Изолированн ое	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутстви е	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутстви е	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутстви е	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутстви е	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно
Отсутствие	СОЧЕТАНН ОЕ	Неверно	Отсутствие	СОЧЕТАННО Е	Неверно	Отсутстви е	СОЧЕТАН НОЕ	Неверно	Отсутствие	СОЧЕТАНН ОЕ	Неверно
Изолированное	Изолированн ое	Верно	Изолирова нное	Изолированное	Верно	Изолирова нное	Изолирова нное	Верно	Изолирова нное	Изолированн ое	Верно
Изолированное	Изолированн ое	Верно	Изолирова нное	Изолированное	Верно	Изолирова нное	Изолирова нное	Верно	Изолирова нное	Изолированн ое	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Изолированн ое	Неверно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанно е	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно

Таблица 38. Результаты кросс-валидации разработанных нейросетей для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения миокарда на валидационной когорте №1.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Таблица 39. Результаты кросс-валидации разработанных нейросетей для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения миокарда на валидационной когорте №2.

[illegible]

[illegible]

			нное	нное		нное	ое		анное		
Изолированное	Изолированное	Верно	Изолирова нное	Изолирова нное	Верно	Изолирова нное	Изолированн ое	Верно	Изолиров анное	Изолированное	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанн ое	Сочетанное	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанн ое	Сочетанное	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутств ие	Отсутствие	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутств ие	Отсутствие	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутств ие	Отсутствие	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанн ое	Сочетанное	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутств ие	Отсутствие	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутств ие	Отсутствие	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанн ое	Сочетанное	Верно
Изолированное	Изолированное	Верно	Изолирова нное	Изолирова нное	Верно	Изолирова нное	Изолированн ое	Верно	Изолиров анное	Изолированное	Верно
Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанное	Сочетанное	Верно	Сочетанн ое	Изолированное	Неверно
Изолированное	Изолированное	Верно	Изолирова нное	Изолирова нное	Верно	Изолирова нное	Изолированн ое	Верно	Изолиров анное	Изолированное	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутств ие	Отсутствие	Верно
Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутствие	Отсутствие	Верно	Отсутств ие	Отсутствие	Верно

Таблица 40. Результаты кросс-валидации разработанных нейросетей для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения миокарда на валидационной когорте №3.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Таблица 41. Результаты кросс-валидации разработанных нейросетей для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения миокарда на валидационной когорте №4.