

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТЕРЕНИЧЕВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

Анализ взаимосвязи особенностей структурных изменений миокарда у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным контрастной магнитно-резонансной томографии с течением и прогнозом заболевания по результатам проспективного наблюдения.

3.1.20. Кардиология

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук Р.М. Шахнович
кандидат медицинских наук О.В. Стукалова

Москва, 2022 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 7 |
| Актуальность темы исследования и степень ее разработанности | 7 |
| Цель исследования | 8 |
| Задачи исследования | 8 |
| Научная новизна | 9 |
| Теоретическая и практическая значимость | 9 |
| Положения, выносимые на защиту..... | 9 |
| Внедрение результатов исследования..... | 10 |
| Публикации..... | 10 |
| Структура и объем диссертации | 10 |
| Личный вклад автора в получение результатов исследования..... | 10 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 12 |
| 1.1 Безопасность магнитно-резонансной томографии | 16 |
| 1.2 Основные методики контрастной магнитно-резонансной томографии сердца..... | 19 |
| 1.3 Выделение групп высокого риска хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти на основании оценки характеристик инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии..... | 25 |
| <i>1.3.1 Процессы патологического ремоделирования в результате острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST</i> | <i>25</i> |
| <i>1.3.2 Прогностическое значение отека миокарда у больных с острым инфарктом миокарда</i> | <i>28</i> |
| <i>1.3.3 Микрососудистая обструкция и интрамиокардиальное кровоизлияние как факторы риска развития хронической сердечной недостаточности</i> | <i>30</i> |

| | |
|---|----|
| <i>1.3.4 Влияние размеров области поражения/фиброза и гетерогенности зоны инфаркта миокарда на риск развития внезапной сердечной смерти.....</i> | 33 |
| <i>1.3.5 Значение состояния миокарда, удаленного от зоны повреждения.....</i> | 35 |
| <i>1.3.6 Жизнеспособность миокарда</i> | 36 |
| 1.4 Разработка новой концепции профилактики внезапной сердечной смерти и кардиопротективной терапии на основании данных магнитно-резонансной томографии | 40 |
| 1.5 Заключение..... | 42 |
| ГЛАВА 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 43 |
| 2.1. Характеристика включенных в исследование больных..... | 43 |
| 2.2. Комбинированная конечная точка исследования: | 48 |
| 2.3. Критерии невключения в исследование: | 43 |
| 2.4. Статистический анализ | 49 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ..... | 50 |
| 3.1. Параметры повреждения миокарда желудочков в зависимости от клинических особенностей пациентов | 50 |
| 3.2. Особенности инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии, связанные с временем проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства и состоянием инфаркт-связанной артерии..... | 53 |
| 3.3. Взаимосвязь лабораторных показателей и характеристик инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии..... | 55 |
| 3.4. Взаимосвязь характеристик инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии и прогноза больных | 57 |
| <i>3.4.1. Влияние размера инфаркта на прогноз больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....</i> | 58 |

| | |
|---|----|
| 3.4.2. <i>Взаимосвязь наличия, количественных характеристик микрососудистой обструкции и прогноза больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST</i> | 64 |
| 3.4.3. <i>Взаимосвязь размера гетерогенной зоны и прогноза больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST</i> | 69 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 73 |
| 4.1. Параметры повреждения миокарда желудочков в зависимости от клинических особенностей пациентов..... | 73 |
| 4.2. Особенности характеристик инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии, связанные с временем проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства и состоянием инфаркт-связанной артерии..... | 77 |
| 4.3. Взаимосвязь лабораторных показателей и характеристик инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии..... | 79 |
| 4.4. Роль размера инфаркта в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST..... | 81 |
| 4.5. Роль микрососудистой обструкции в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST..... | 83 |
| 4.6. Микрососудистая обструкция как фактор риска формирования аневризмы левого желудочка..... | 84 |
| 4.7. Роль гетерогенной зоны в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST..... | 86 |
| 4.8. Клинический пример 1..... | 87 |
| 4.9. Клинический пример 2..... | 89 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 92 |
| ВЫВОДЫ..... | 93 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 94 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 95 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ГЗ – гетерогенная зона
- ДИ – доверительный интервал
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМК – интрамиокардиальное кровоизлияние
- ИМТ – индекс массы тела
- ИС – интенсивность сигнала
- ИСА – инфаркт-связанная артерия
- КАГ – коронароангиография
- КВ – контрастное вещество
- КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
- КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- МСО – микрососудистая обструкция
- ОА – огибающая артерия
- ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОР – обратное ремоделирование

ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
ППЦ – положительная прогностическая ценность
ПР – патологическое ремоделирование
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
Тл – тесла
Т2-ВИ – Т2-взвешенные изображения
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФЖ – фибрилляция желудочков
ФРК – функциональный резерв кровотока
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭХО-кг – эхокардиография
С-РБ – С-реактивный белок
BNP – английский: brain natriuretic peptide, русский перевод:
мозговой натрийуретический пептид
 ^{99m}Tc -МИБИ - ^{99m}Tc технеция-метокси-изобутил изонитрил
 ^{201}Tl -хлорид - ^{201}Tl галлия-хлорид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

После развития инфаркта миокарда (ИМ) закономерно происходят процессы, заключающиеся в нарушении сократительной способности поврежденного участка сердечной мышцы, в той или иной степени меняется форма левого желудочка вплоть до образования аневризмы. Процессы изменения формы/геометрии сердца после ИМ принято называть патологическим ремоделированием (ПР). От того, насколько выражены процессы ПР в значительной степени зависит качество жизни, вероятность развития сердечной недостаточности и, в конечном итоге, прогноз заболевания. Традиционно ПР оценивают с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ), с помощью которой визуализируют прежде всего объем инфарктной ткани, форму этого участка, степень и особенности нарушения сократительной функции. Возможности ЭХО-КГ для оценки структуры формирующегося рубца и, тем более, перфузии, ограничены.

В последние годы в клинической кардиологии все чаще используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), выполненную в различных режимах, включая исследования с контрастным усилением. Большое значение в диагностике и дифференциальной диагностике инфаркта миокарда отводится МРТ сердца в четвертом Универсальном определении инфаркта миокарда. Современные возможности МРТ позволяют изучать объем, локализацию поражения, вовлечение правого желудочка, наличие и выраженность микрососудистой обструкции (МСО), возможно выявление жизнеспособного миокарда. По данным морфологических исследований известно, что формирующаяся рубцовая ткань после ИМ не является однородно поврежденной субстанцией, а довольно часто представляет собой мозаичную структуру с участками необратимо измененного и жизнеспособного миокарда. Клиническое значение этого феномена на сегодняшний день практически не изучено. С помощью МРТ с контрастом можно детально оценить структуру миокарда. Детальный анализ структурных нарушений миокарда после

ИМ в динамике с помощью МРТ с учетом клинических особенностей больного, локализации ИМ, времени проведения реперфузионной терапии и т.д., представляется очень актуальным.

Цель исследования

Изучить динамику структурных изменений у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным контрастной магнитно-резонансной томографии и их взаимосвязь с клиническим течением и прогнозом заболевания.

Задачи исследования

1. Провести количественную оценку структуры повреждения миокарда желудочков у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью контрастной магнитно-резонансной томографии в зависимости от времени проведения реперфузионной терапии, размера, локализации инфаркта миокарда клинических особенностей больного в острый период заболевания (до 7 суток) и через 12 месяцев.
2. Сопоставить результаты количественной оценки повреждения миокарда (размер инфаркта, размер очагов микрососудистой обструкции и гетерогенной зоны) у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с ремоделированием левого желудочка через 12 месяцев от начала заболевания.
3. Изучить влияние оцениваемых показателей на развитие значимых сердечно-сосудистых событий, таких как острый коронарный синдром, инсульт, проведение внеплановой реваскуляризации миокарда, и клиническое течение инфаркта (появление признаков сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, смерть от всех причин) по данным проспективного наблюдения в течение одного года.
4. Определить факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятными характеристиками острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по

данным магнитно-резонансной томографии: увеличение размера инфаркта, гетерогенной зоны, появление очагов микрососудистой обструкции.

Научная новизна

- Впервые на основании контрастной МРТ произведена количественная оценка структуры повреждения миокарда желудочков у больных с ОИМпST с учетом сроков проведения реперфузионной терапии, размера, локализации ИМ, клинических особенностей больного в острый период заболевания (до 7 суток) и через 12 месяцев; оценка динамики формирования и структуры рубца; оценка жизнеспособности миокарда по данным контрастной МРТ.
- Впервые проведен анализ влияния гетерогенной структуры рубца по данным МРТ на развитие значимых сердечно-сосудистых осложнений и клиническое течение заболевания по данным проспективного наблюдения в течение одного года.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам исследования сформулирован и внедрен в клиническую практику оптимальный протокол проведения МР-томографии для детальной оценки состояния постинфарктного повреждения миокарда для уточнения клинического течения и прогноза заболевания.

Положения, выносимые на защиту

- Размеры инфаркта, микрососудистой обструкции и гетерогенной зоны у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST связаны с клиническим течением и прогнозом заболевания.
- Количественная оценка структуры повреждения миокарда желудочков у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью контрастной магнитно-резонансной томографии наиболее целесообразна у

больных с увеличенным временем проведения реперфузионной терапии и передней локализацией инфаркта миокарда.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в практику отдела неотложной кардиологии и отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Внедрение осуществлялось в форме разработки алгоритма обследования больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные научные работы в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, выполнено 2 постерных доклада на конгрессах европейского общества кардиологов (Euro CMR 2021, ESC congress 2021 – The Digital Experience).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 179 источников. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами, 42 рисунками и двумя клиническими примерами.

Личный вклад автора в получение результатов исследования

Автор проводил сбор и анализ литературы по теме исследования, курировал пациентов, принимал непосредственное участие в проведении МРТ сердца и оценке полученных результатов, проводил тканевой анализ с оценкой размера инфаркта, размера очагов микрососудистой обструкции, размера гетерогенной

зоны. Автор составлял общую базу данных, принимал участие в статистической обработке полученных результатов. Автор лично написал все разделы диссертации, подготовил печатные работы и устные сообщения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Изменение стратегии лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ), в первую очередь, широкое применение баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий, привело к значительному улучшению результатов лечения заболевания. Несмотря на улучшение исходов болезни, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и жизнеугрожающих аритмий по-прежнему часто приводит к инвалидизации и смертности пациентов с ИМ, снижает качество жизни таких больных, повышает затраты на их лечение [1]. По данным литературы, частота развития ХСН после перенесенного инфаркта составляет от 14 до 36% [2]. В исследовании Y. Gerber и соавт., продемонстрировано значительное увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов, перенесших острый ИМ (ОИМ) по сравнению с группой без СН и в случае развития СН (70% и 28%, соответственно) [3]. Авторами отмечено увеличение смертности именно при позднем (более 3х дней после ОИМ) развитии СН по сравнению с группой раннего развития СН (ОР 4.02 и 2.81, $p=0.001$) [2]. В связи с этим, своевременное выявление групп высокого риска развития СН крайне важно. Согласно рекомендациям американской ассоциации сердца, европейского и российского кардиологических обществ основным параметром, определяющим риск развития ХСН и прогноз больных с ИМ, является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [4, 5, 6]. По данным нескольких мета-анализов (CAPRICORN, EPHEBUS, OPTIMAAL и VALIANT) в группе пациентов с низкой ФВЛЖ (менее 35%) дальнейшее снижение ФВЛЖ на каждые 5% приводит к увеличению риска внезапной сердечной смерти (ВСС) на 23%, смерти от СН - на 26%, смерти от других сердечно-сосудистых причин - на 13% и увеличению риска смерти от некардиальных причин на 14%. В группе больных с ФВЛЖ <25% по сравнению с группой с ФВЛЖ >35% увеличение риска смерти от перечисленных причин было особенно драматично и составляло 113%, 170%, 66% и 90%, соответственно [7].

ВСС занимает особое место в структуре смертности от ИМ. По различным данным, на ее долю приходится от одной трети до половины смертей у больных с

перенесенным инфарктом [8]. В большинстве случаев в основе ВСС лежат фатальные желудочковые аритмии [9]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики ВСС у больных с ИМ следует принимать при снижении ФВ ЛЖ <35% и не ранее, чем через 40 дней после инфаркта [4]. Установление такого выжидательного периода связано с тем, что состояние глобальной сократимости миокарда ЛЖ в этом периоде наиболее динамично и определяется сочетанием постишемического оглушения и транзиторной активации компенсаторных механизмов поддержания сердечного выброса. В то же время, по данным D.Scott и соавт., в популяции больных с перенесенным ИМ (как инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), так и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST)) 1.4% больных погибают вследствие ВСС именно в первый месяц после ИМ. В дальнейшем частота ВСС значительно снижается и составляет около 0.14% в месяц по прошествии двух лет после ОИМ (95 % ДИ 1.2 – 1.6 %) [10].

«Актуальной задачей современной неотложной кардиологии остается поиск возможностей для выявления групп высокого риска развития ХСН и ВСС среди всех больных, что позволит оптимизировать тактику лечения больных с потенциально высоким риском уже в ранние сроки болезни. Решение этих задач требует совершенствования современных методов диагностики. В последнее время все большее значение в изучении состояния миокарда при ИМ приобретает МРТ сердца» [11]. Ранее МРТ использовалась, в основном, в качестве метода второй линии диагностики [12]. Главным образом, метод использовался для оценки сложных врожденных пороков сердца, патологий крупных сосудов и перикарда, опухолей сердца [13]. Однако, уже в 4-м универсальном определении инфаркта миокарда МРТ сердца рекомендована в качестве основного инструмента дифференциальной диагностики ишемического и неишемического, острого и хронического повреждений миокарда [14]. Метод постоянно совершенствуется и позволяет выявить очагово-рубцовые изменения миокарда даже вследствие небольших субэндокардиальных инфарктов массой от 1г [15], оценить перфузию

миокарда [16]. По данным регистра EuroCMR наиболее распространенными показаниями к проведению МРТ сердца стали подозрение на ишемию миокарда, диагностика миокардитов\кардиомиопатий, оценка жизнеспособности миокарда [13]. Диагностика вышеперечисленных патологий определяет показания к проведению МРТ сердца в более чем 80% случаев. Как правило, это пациенты с клинической картиной разнообразных болей в грудной клетке и сердечной недостаточностью (Рисунок 1) [13].

Рисунок 1 – Основные показания к выполнению МРТ сердца [13].



Диагностическая точность МРТ сердца во многих случаях имеет преимущества по сравнению с другими методами исследования (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика диагностических методов исследования сердца.

| | ЭХО-КГ | МСКТ | ПЭТ | МРТ |
|---|--------|------|-----|--------|
| функция ЛЖ | ++ | + | + | +++ |
| функция ПЖ | + | + | - | +++ |
| анатомия клапанного аппарата | ++ | + | - | +/- |
| функция клапанного аппарата | ++ | - | - | +/-+++ |
| визуализация ИМ | - | +/- | ++ | +++ |
| тканевой анализ | - | - | + | +++ |
| перфузия | +/- | +/- | ++ | +++ |
| визуализация коронарных артерий | - | +++ | - | +/- |
| визуализация АСБ | - | ++ | +/- | +/- |
| ФРК | - | + | - | - |
| примечание: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ИМ – инфаркт миокарда, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ФРК – функциональный резерв кровотока, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография | | | | |

Помимо диагностических возможностей, МРТ сердца позволяет детально оценивать зону ИМ: размер некроза, выраженность отека, микрососудистой обструкции (МСО), наличие и выраженность интрамиокардиального кровоизлияния (ИМК), состояние вовлеченного миокарда [15]. Развитие этого направления МРТ в перспективе может способствовать разработке новых методов и направлений лечения дисфункции миокарда. Таким образом, МРТ сердца

занимает одно из ведущих мест среди методов изучения состояния миокарда после развития ИМ.

1.1 Безопасность магнитно-резонансной томографии

«Большинство МР-томографов, используемых для исследования сердца, имеют напряженность магнитного поля 1.5 Тл. В настоящее время в клинической практике применяются томографы с полем до 3 Тл включительно. Воздействие магнитного поля безопасно, однако, имеет свои ограничения у отдельных категорий пациентов (Таблица 2)» [11].

Таблица 2 – Абсолютные противопоказания к выполнению МРТ.

| |
|--|
| МР-несовместимый искусственный водитель ритма |
| Кардиовертер-дефибриллятор, устройства для гемодинамической поддержки, устройства для ресинхронизирующей терапии |
| Металлические инородные тела (особенно расположенные интракраниально, интраорбитально) |
| Различные металлические устройства на сосудах головного мозга |

«Потенциально влияние магнитного поля может привести к смещению имплантированных металлических устройств, а радиочастотное излучение томографа может вызвать их нагревание. В связи с этим в первые годы появления коронарных стентов проведение МРТ было рекомендовано только после завершения процессов их эндотелизации, не ранее чем через 6-8 недель после стентирования. Однако, многочисленные последующие исследования, как экспериментальные, так и клинические, убедительно показали безопасность выполнения МРТ даже в значительно более ранние сроки после имплантации стентов» [11].

Коронарные стенты (также, как и стенты периферических артерий, большинство клапанных протезов и стент-графты) являются «пассивными»

устройствами, в которых отсутствуют компоненты, активируемые электрическими и магнитными воздействиями. Они изготавливаются из неферромагнитного материала, в состав которого обычно входят титан, титановый сплав, нитинол. В исследованиях, изучавших возможность нагревания стентов при МР-исследовании, наблюдалось увеличение их температуры менее чем на 1°C для одного стента и менее чем на 2°C для 2-х длинных, перекрывающих друг друга стентов [17]. В клинических исследованиях было показано, что проведение МРТ даже сразу после имплантации стентов на томографах с напряженностью магнитного поля до 3 Тл включительно – безопасно [18]. Ни в одном исследовании, как с голометаллическими стентами, так и со стентами с лекарственным покрытием, не было отмечено их смещения и связанного со смещением риска тромбоза [19]. На сегодняшний день не было зарегистрировано ни одного осложнения в ходе проведения МРТ, в том числе и в отдаленном периоде. Таким образом, проведение МРТ сердца у пациентов с имплантированными голометаллическими стентами и стентами с лекарственным покрытием безопасно и может быть выполнено сразу после имплантации [20].

В последние десятилетия ведется активная разработка МР-совместимых устройств. Так, уже с 2008 г. были внедрены в клиническую практику МР-совместимые модели электрокардиостимуляторов (ЭКС). Большинство крупных фирм в настоящее время выпускает МР-совместимые модели ЭКС (Medtronic, St. Jude Medical, Boston Scientific, Biotronik). Однако проведение МРТ у пациентов с МР-совместимыми ЭКС не является рутинной практикой и требует выполнения определенных процедур (Таблица 3). «Подготовка такого пациента к МРТ требует предварительного обследования (например, рентгенография органов грудной клетки для уточнения положения и целостности электрода, наличия рентген-контрастных маркеров МР-совместимости) и мультидисциплинарного сотрудничества врачей различных специальностей (рентгенолога, интервенционного аритмолога/сердечно-сосудистого хирурга)» [11].

Устройства для гемодинамической поддержки, включая внутриаортальный баллонный контрапульсатор, устройства поддержки левого и правого желудочков относятся к «активным» устройствам и являются сложными механизмами, состоящими из деталей, обладающих в разной степени ферромагнитными свойствами, а также подвижных частей и электрических компонентов. Их использование является абсолютным противопоказанием к проведению МРТ [18].

«Наличие у пациентов металлических однородных тел в глазнице, в веществе головного мозга; металлические устройства на сосудах головного мозга являются абсолютным противопоказанием к выполнению МРТ любой части тела вследствие высокого риска их смещения и повреждения окружающих тканей» [11].

Таблица 3. – условия возможности выполнения МРТ у пациентов с МР-совместимым кардиостимулятором [21].

| |
|--|
| с момента имплантации ЭКС должно пройти более 6 недель; |
| пекторальная локализация имплантата (предпочтительно правая); |
| отсутствие других противопоказаний к МРТ (например, МР-несовместимые электроды); |
| отсутствие переходников и адаптеров электродов <i>in situ</i> . |

«Перечень относительных противопоказаний к МРТ значительный и включает в себя клаустрофобию, психические расстройства, другие (не перечисленные в таблице) имплантируемые устройства, состояние гипертермии, беременность и другие и в каждом случае вопрос возможности выполнения исследования решается индивидуально, принимается решение совместно лечащим врачом-кардиологом и рентгенологом»[11].

Протокол МРТ сердца у больного с ОИМ требует введения контрастных препаратов, содержащих соединения гадолиния. Такие контрастные вещества являются более безопасными по сравнению с йодсодержащими в отношении их

влияния на функцию почек. Однако, применение гадолиний-содержащих контрастных препаратов у пациентов со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл\мин\1.73м²) в редких случаях ассоциируется с развитием нефрогенного системного фиброза (фиброзирования кожи с формированием контрактур и внутренних органов (сердце, легкие, печень, скелетная мускулатура) у больных с терминальными стадиями хронической почечной недостаточности (ХПН). Поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется избегать исследований, требующих введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов [22, 23], а при невозможности – использовать контрастные препараты с макроциклическим строением молекулы [24]. Имеющиеся данные о возможном депонировании гадолиния в веществе головного мозга, коже у больных с тяжелой ХПН при повторных контрастных исследованиях также указывают на целесообразность применения у этой категории больных макроциклических контрастных препаратов [25].

1.2 Основные методики контрастной магнитно-резонансной томографии сердца

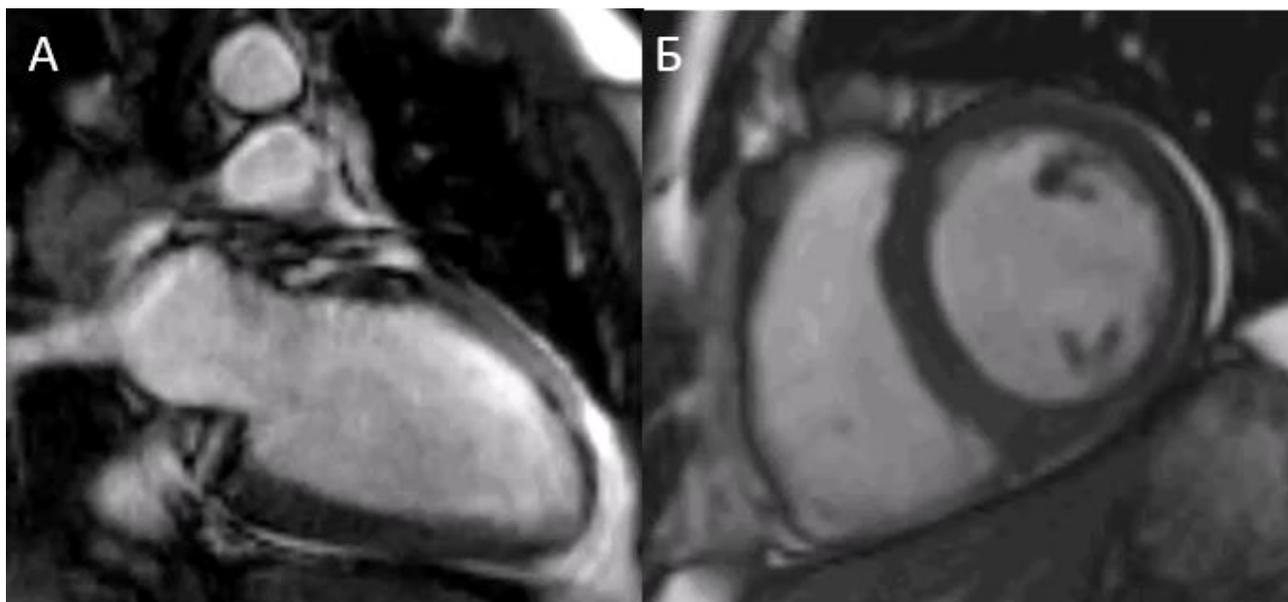
«Протокол МРТ сердца с контрастированием состоит из бесконтрастной части, включающей кино-МРТ и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в стандартных проекциях, и контрастной МРТ. Контрастная часть включает оценку раннего (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата) и отсроченного контрастирования (через 10-20 минут после внутривенного введения контрастного препарата) (Таблица 4)» [11].

Таблица 4 – Протокол МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

| бесконтрастная часть | |
|--|---|
| кино МРТ | оценка структурной патологии камер сердца, размеров камер сердца и объемных показателей, фракции выброса левого и правого желудочков, нарушений локальной сократимости. |
| T2 – ВИ | выявление отека (повышение интенсивности сигнала более чем в 2 раза в сравнении с неповрежденным миокардом) |
| контрастная часть | |
| раннее контрастирование (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата) | выявление муральных тромбов ЛЖ и определение степени повреждения микрососудистого русла |
| отсроченное контрастирование (через 10-20 минут после внутривенного введения контрастного препарата) | количественная оценка размера инфаркта, гетерогенной зоны. Оценка устойчивых очагов микрососудистой обструкции и интрамиокардиального кровоизлияния |

Кино МРТ – это импульсная последовательность, позволяющая получить изображения сердца в стандартных проекциях (2- и 4-камерная длинные оси, короткая ось ЛЖ) в виде кино-петли (Рисунок 2).

Рисунок 2 – Кино-МРТ



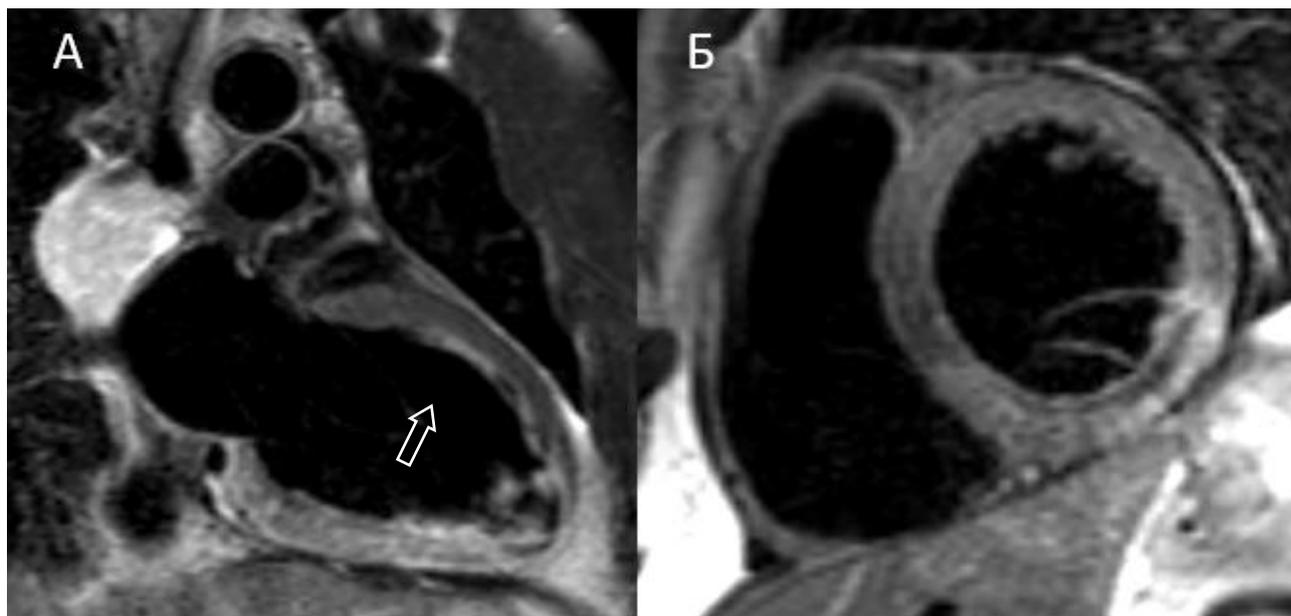
Примечания: А – двухкамерная длинная ось ЛЖ, Б – короткая ось ЛЖ.

Этот режим является эталоном оценки объёмов, глобальной и региональной сократимости левого и правого желудочков. Благодаря четкой визуализации границ эндокарда, высокой воспроизводимости и операторо-независимости метода, кино-МРТ позволяет точно выявить и оценить зоны нарушения локальной сократимости, в том числе при повторных исследованиях.

МРТ позволяет точно оценить процессы патологического ремоделирования (ПР) на фоне различных сердечно-сосудистых патологий и обратного ремоделирования (ОР) вследствие проводимой терапии. Эти показатели играют важную роль в оценке прогноза больных с ОИМ и контроля эффективности лечения [26].

T2-ВИ – импульсная последовательность, позволяющая визуализировать отек ткани любой этиологии. Миокард в зоне острого ишемического повреждения на T2-ВИ выглядит ярким по сравнению с неповрежденным миокардом за счет повышения интенсивности сигнала в зоне отека (Рисунок 3).

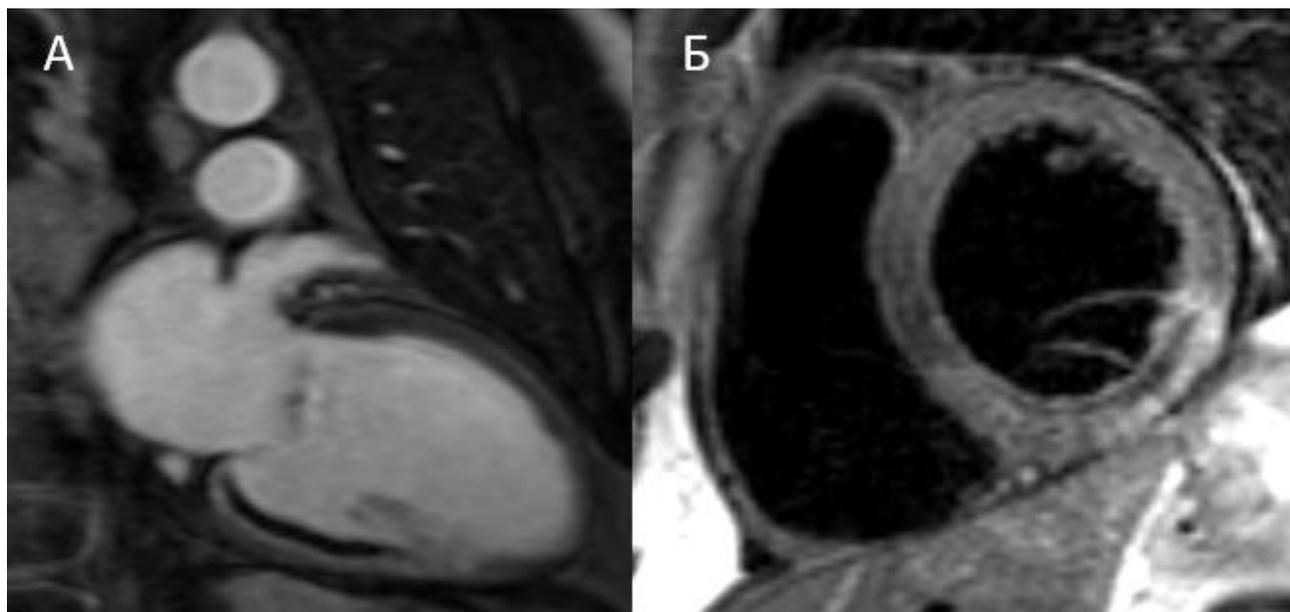
Рисунок 3 – Отек миокарда на T2-взвешенных изображениях



Примечания: А – двухкамерная длинная ось ЛЖ, Б – короткая ось ЛЖ.

Изображения с отсроченным контрастированием получают через 10-20 минут после введения гадолиний-содержащего контрастного вещества в дозировке 0.1-0.2 ммоль/кг веса больного (Рисунок 4). Соединения гадолиния являются парамагнетиками и относятся к позитивным контрастным агентам, повышающим интенсивность сигнала за счет сокращения времени релаксации T1. Гадолиний имеет внеклеточный характер распределения и не может проникнуть сквозь интактные клеточные мембраны [27]. «В острой фазе ИМ мембраны кардиомиоцитов разрушаются, позволяя контрастному веществу проникать внутрь клетки. Впоследствии, в сформированном рубце также наблюдается увеличение внеклеточного пространства за счет снижения количества интактных кардиомиоцитов в зоне некроза и отложения депозитов коллагена, что способствует накоплению гадолиния» [11].

Рисунок 4 – МРТ сердца с отсроченным контрастированием



Примечания: А – двухкамерная длинная ось ЛЖ, Б – короткая ось ЛЖ.

Зона накопления контрастного препарата выглядит яркой, низкоинтенсивная область внутри зоны накопления (указано стрелкой) – участок внутрисосудистой обструкции.

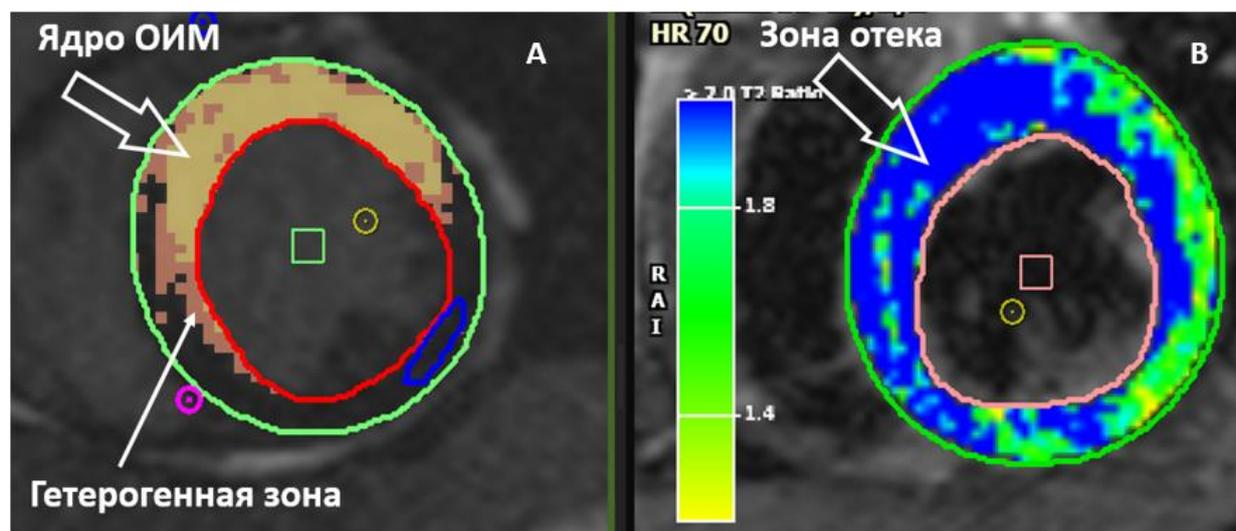
Основными параметрами, которые оцениваются в фазу отсроченного контрастирования у больных с ОИМпСТ, являются размер инфаркта, гетерогенность зоны, наличие и выраженность МСО, интрамиокардиального кровоизлияния (ИМК).

Размер инфаркта определяется как объем либо масса зоны острого очагового повреждения, а в последующем фиброза, накапливающей контрастное вещество. Зона инфаркта является морфологически неоднородной. В ее структуру входит ядро, представленное в остром периоде ИМ некротизированными кардиомиоцитами, а в последующем, фиброзной тканью, и гетерогенная зона, состоящая из некротизированных, находящихся в состоянии ишемии и интактных кардиомиоцитов [28, 29, 30].

Результаты электрофизиологических исследований и гистологического анализа гетерогенной зоны показали одновременное сосуществование в этой зоне

процессов апоптоза и активной репарации [28]. На изображениях МРТ с отсроченным контрастированием гетерогенная зона представляет собой область, где интенсивность сигнала (ИС) составляет менее 50% от максимальной ИС в зоне инфаркта, но больше максимальной ИС интактной зоны (Рисунок 5).

Рисунок 5 – Тканевой анализ изображений (программа CVI 42)



Примечания: Рисунок А – фаза отсроченного контрастирования. Рисунок В – Т2-взвешенные изображения.

Результатом нарушения коронарной микроциркуляции в бассейне инфаркт-связанной артерии (ИСА), даже несмотря на восстановление кровотока, может стать МСО. Патологическим механизмом МСО является вазоконстрикция микроциркуляторного русла в сочетании с дистальной эмболизацией элементами атеросклеротической бляшки, частицами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов [31]. На МР-изображениях МСО определяется как темное (гипоинтенсивное) ядро внутри накопивших контрастный препарат участков с высокой интенсивностью сигнала, как в фазу раннего контрастирования с гадолинием (ранняя МСО), так и в фазу отсроченного контрастирования (поздняя МСО) (Рисунок 4).

Если повреждение коронарного микроциркуляторного русла в результате ИмпСТ достаточно велико и целостность сосудов нарушена, то возникает

экстравазация эритроцитов в миокард, или ИМК. МР-оценка ИМК осуществляется с помощью T2*-взвешенных изображений или T2*-картирования, чувствительных к выявлению продуктов распада гемоглобина [13]. По аналогии с МСО, на T2*-взвешенных изображениях (T2*-картах) продукты распада гемоглобина в миокарде визуализируются в виде гипоинтенсивных ядер в зоне ИМ [32].

1.3 Выделение групп высокого риска хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти на основании оценки характеристик инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии

1.3.1 Процессы патологического ремоделирования в результате острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Развитие ХСН и увеличение смертности в отдаленном периоде после перенесенного ИМ во многом связано с процессами ПР. Патологическим ремоделированием называют компенсаторные структурные изменения миокарда вследствие его повреждения на молекулярном, клеточном и интерстициальном уровнях, которые проявляются изменением размеров, формы и функции сердца [33]. У 30% больных с ИМпСТ, несмотря на успешную реваскуляризацию, развивается ПР [34, 35]. Пусковым механизмом развития ПР является избыточное напряжение стенок ЛЖ на фоне изменения их свойств в результате ОИМ. Это приводит к дилатации полостей сердца, которая на ранних этапах является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание сердечного выброса (закон Франка-Старлинга). В дальнейшем, при прогрессировании патологического процесса, согласно закону Лапласа, напряжение стенок возрастает, что провоцирует дальнейшую дилатацию полостей сердца, формируя таким образом порочный круг [36]. Традиционно ПР определяется как увеличение конечно-диастолического объема (КДО) на 20% (по данным ЭХО-КГ) от значений, полученных в остром периоде ИМ [37]. Однако в опубликованной литературе нет данных о взаимосвязи этой величины с развитием СН и смертностью. МРТ сердца, благодаря высокой воспроизводимости и операторо-независимости, позволяет точно оценить объёмы

камер сердца и является методом, позволяющим определить прогностически значимые количественные критерии ПР. В исследовании Н. Bulluck и соавт., проводилась МР-оценка объемов полостей сердца у реваскуляризированных пациентов с ИМпСТ в острый период заболевания (4 ± 2 дня) и через 5 ± 2 месяца. Увеличение КДО и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ на 12% по сравнению с исходными значениями являлось достоверным предиктором снижения ФВ $< 50\%$ по окончании периода наблюдения. При анализе ROC-кривых изменение КСО оказалось более достоверным предиктором снижения ФВ $< 50\%$, чем изменение КДО – площадь под кривой 0.83 (95%, ДИ 0.77 - 0.90) и 0.75 (95%, ДИ 0.67 - 0.83), соответственно [38].

Ранее в ряде работ была показана взаимосвязь степени снижения ФВЛЖ в остром периоде ИМ и увеличения объемов камер сердца в периоде наблюдения. Так, в исследовании Schächinger и соавт., была продемонстрирована связь между снижением ФВЛЖ (оцениваемой с помощью рентгенконтрастной вентрикулографии) в первые 4 дня после ИМ и увеличением КДО и КСО через 4 месяца наблюдения [39]. Предполагается, что к развитию ПР приводят большие инфаркты с существенным снижением ФВЛЖ в остром периоде. Однако, в ряде исследований было показано заметное увеличение объемов камер сердца у пациентов и с незначительным снижением ФВЛЖ [27].

Более выраженная корреляция отмечается между степенью ПР и размером ИМ, определяемыми с помощью МРТ сердца с контрастированием. По данным Wu и соавт., размер ОИМ является значимым предиктором ПР: чем больше размер ИМ, тем интенсивнее увеличение как КДО, так и КСО ($p < 0.001$). По результатам многофакторного анализа размер ИМ достоверно больше влиял на вероятность развития ПР по сравнению с ФВ ЛЖ и КСО [40].

Однако, и размер ИМ не всегда является точным предиктором ПР. Так, в исследовании Peter C. Westman, BA, и соавт., у 15% пациентов с небольшим размером ИМ ($< 18.5\%$ от массы ЛЖ) впоследствии отмечалось развитие патологического ремоделирования (увеличение индекса КДО $> 10 \text{ мл/м}^2$), тогда как

у 60% больных с размерами ИМ >18.5% развития этого процесса не отмечалось [41]. На основании этих данных было сделано предположение, что ПР является сложным и многофакторным процессом, в основе которого помимо структурного повреждения миокарда лежат и другие процессы.

Рядом авторов уже была отмечена связь замедления репаративных процессов в миокарде, выраженности ПР и активности воспалительных процессов в миокарде [42]. Ответ ткани на острое повреждение миокарда включает воспалительную и репаративную фазы. Баланс между двумя фазами играет решающую роль в восстановлении функции сердца и прогнозе пациентов. Избыточная воспалительная реакция усиливает дальнейшее повреждение миокарда, приводя к увеличению размера инфаркта и потере функции ЛЖ.

Критерием эффективности лечения больных с ИМ может служить оценка обратного ремоделирования (ОР) ЛЖ. По данным Carrabba и соавт., ОР наблюдается у 50% реваскуляризированных пациентов с ИМпСТ [43]. Традиционно, ОР определяется как благоприятные изменения объёмов и массы ЛЖ вследствие медикаментозных или хирургических вмешательств, приводящих к восстановлению эллиптической формы ЛЖ. По результатам клинических исследований количественным критерием ОР принято уменьшение индекса КСО на 10% при оценке параметров ЭХО-КГ в остром периоде и через 6 месяцев после ИМ. В этих исследованиях уменьшение индекса КСО на 10% являлось единственным независимым предиктором двухлетней выживаемости при отсутствии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [26]. В 2015 году V. Vodi и соавт., были опубликованы данные проспективного регистра, задачей которого был поиск предикторов ОР ЛЖ. Были включены 507 больных с первым ИМпСТ, которым проводилось ЧКВ. Для оценки исследуемых параметров больным проводилось МРТ сердца с контрастированием в течение первой недели после ОИМ и через 6 месяцев. Наиболее значимыми предикторами ОР оказались небольшой размер ИМ (<30% от массы ЛЖ) и небольшой размер МСО (<2.5% от массы ЛЖ). Однако, в данном исследовании тенденция к снижению частоты

больших сердечно-сосудистых событий при развитии обратного ремоделирования оказалась статистически незначимой ($p = 0.55$) [44].

1.3.2 Прогностическое значение отека миокарда у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Отек является универсальным компонентом тканевого ответа на повреждение, независимо от его этиологии (механическое, токсическое, ишемическое), а также показателем остроты повреждения ткани *in vivo*. В норме миокард на 80% состоит из воды, 78% из которой содержится внутри клеток [45]. Длительность ишемии более 60-90 минут приводит к повреждению капиллярных мембран (которые менее устойчивы к ишемии, чем кардиомиоциты) и утечке воды из внутрисосудистого пространства в интерстициальное, что вызывает интерстициальный отек миокарда.

Успешная реперфузионная терапия после длительного периода ишемии (более 30-60 минут) приводит к быстрой нормализации внеклеточного осмотического давления. Это способствует развитию отека кардиомиоцитов и инициирует запуск порочного круга, стимулируя дальнейшее прогрессирование интерстициального отека [46]. Отек миокарда является не только реакцией на повреждение, но и самостоятельным повреждающим фактором. В результате отека повышается гидростатическое давление в интерстициальном пространстве. Это приводит к компрессии капилляров и увеличению степени некроза и размера инфаркта [47]. Увеличение содержания воды в миокарде всего на 3.5% приводит к снижению сердечного выброса на 40% [48]. В результате отека увеличивается жесткость миокарда [49, 50] и развивается его постишемическая дисфункция (оглушение миокарда).

Отек является одной из основных причин развития аритмий в остром периоде ИМ [46]. При МРТ отек определяется как увеличение интенсивности сигнала на T2 – взвешенных изображениях (T2-ВИ) (рисунок 2). По данным МРТ, отек наиболее выражен в первые 7 дней после ОИМ. В последующем размеры зоны и

интенсивность сигнала значительно уменьшаются в течение 15-17 дней и полностью редуцируются в течение 6 месяцев [51]. В ряде исследований отмечалась более длительная сохранение отека миокарда у пациентов с ИМпST [52, 53]. Это может быть обусловлено высоким уровнем напряжения стенок ЛЖ или повторными ишемическими событиями в зоне ИМ [35]. Недостаточное «дренирование» зоны инфаркта вследствие повреждения макро- и микрососудистого русла также приводит к замедлению репаративных процессов и способствует продолжительному сохранению отека [38]. Длительное существование отека приводит к развитию интерстициального фиброза за счет увеличения интрамиокардиального давления и высокого содержания белка в аккумулируемой жидкости [54].

Следует отметить, что отек миокарда не является специфическим диагностическим маркером ОИМ. Как универсальный ответ тканей на повреждение любой этиологии, отек миокарда наблюдается, например, при миокардитах [55], кардиомиопатии такоцубо [56, 57], реперфузионном повреждении [58], операциях с подключением искусственного кровообращения [59], легочной гипертензии [60], реакциях отторжения трансплантата сердца [61] и т.д. На ишемическую природу отека указывает его субэндокардиальная или трансмуральная локализация, которая соответствует бассейну определенной коронарной артерии. В свою очередь диффузное или субэпикардиальное расположение отека свидетельствуют о его неишемическом генезе [14]. Отек, связанный с острыми формами ИБС, возникает не только при развитии инфаркта, но и при тяжелой транзиторной ишемии сердечной мышцы [62]. Таким образом, наличие отека без накопления в этой зоне контрастного препарата указывает на обратимость повреждения миокарда, находящегося под угрозой развития некроза. Более того, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и подозрением на острую ишемию миокарда, оценка отека миокарда на T2-ВИ позволяет дифференцировать острое повреждение и рубцовые изменения миокарда [63].

По данным проспективного исследования Cury R.C. и соавт., оценка T2-ВИ для выявления отека повышает диагностическую точность при постановке диагноза у пациентов с острой болью в грудной клетке. Добавление T2-ВИ к стандартному протоколу МРТ сердца позволило увеличить специфичность, положительную предсказательную ценность и точность диагностики ОКС у больных с острой болью в грудной клетке с 84 до 96%, 55 до 85% и с 84 до 93%, соответственно [63]. T2-ВИ позволяют оценить остроту повреждения миокарда у пациентов с подозрением на ОКС уже в течение 30 мин после начала симптомов благодаря возможности визуализации отека миокарда в зоне повреждения. Отек появляется раньше, чем повышается уровень сердечного тропонина, в том числе определенного с помощью высокочувствительного метода. Отек может также служить показателем тяжести ишемии миокарда у больных с нестабильной стенокардией [64].

Независимо от реваскуляризации, пациенты с отеком миокарда по данным МРТ имеют больший риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти в течение 6 месяцев [49]. Возможно, выбор более ранней инвазивной стратегии больных с нестабильной стенокардией и отеком миокарда приведет к улучшению прогноза у этих больных. Эта концепция требует подтверждения в специальных исследованиях.

1.3.3 Микрососудистая обструкция и интрамиокардиальное кровоизлияние как факторы риска развития хронической сердечной недостаточности

В последнее время большое внимание уделяется оценке МСО в определении прогноза больных с ИМпСТ. Так, по данным исследования R. Symons и соавт., МСО является независимым предиктором достижения комбинированной конечной точки смерти от всех причин и госпитализаций по поводу СН у больных с ОИМпСТ. Более того, величина МСО $> 2.6\%$ от массы ЛЖ оказалась независимым прогностическим фактором, превосходящим по силе традиционные факторы риска, такие как пожилой возраст, дисфункция ЛЖ, неблагоприятный

гемодинамический профиль (гипотония, требующая применения вазопрессорных препаратов), высокий балл по шкале TIMI. При построении кривых Каплана-Мейера было выявлено, что при массе МСО >2.6% больные чаще достигали первичной конечной точки ($p < 0.001$) по сравнению с группой больных с массой МСО <2.6% от массы ЛЖ. Вероятность смерти и госпитализаций по поводу СН у больных с МСО >2.6% оказалась в 3 раза выше, чем у пациентов без МСО [65].

В другом многоцентровом проспективном исследовании с участием более 700 больных с ИМпСТ в течение недели после начала заболевания, были получены данные, что МСО в размере 1.4% от массы ЛЖ является независимым предиктором смерти от всех причин, рецидивов ИМ и увеличения числа госпитализаций по поводу СН в течение года ($p < 0.001$) [66]. В метаанализе 8 исследований, проведенном Van Kranenburg и соавт., включавшем более 1025 больных с ИМпСТ, МСО также оказалась независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, развития СН и повторных инфарктов в течение двух лет [67]. Данные этих и аналогичных исследований позволяют считать МСО сильным прогностическим фактором неблагоприятных исходов после ИМ при долгосрочном наблюдении. В ранее проводившихся исследованиях было выявлено, что применение распространенных вазодилататоров, таких как аденозин и нитропруссид натрия, не показало эффективности в отношении уменьшения размеров МСО [68].

Наиболее тяжелой формой повреждения микрососудистого русла является интрамиокардиальное кровоизлияние. ИМК возникает у больных с ОИМпСТ вследствие восстановления коронарного кровотока и экстравазации эритроцитов через поврежденный эндотелий капилляров [69]. По различным данным ИМК возникает у 35-40% реваскуляризированных больных с ОИМпСТ и у 75-83% больных с МСО [70]. В работе Amieg и соавт., на примере 410 больных с ИМпСТ в острый период заболевания были определены группы высокого риска развития ИМК при ИМпСТ. По данным МРТ сердца частота развития МСО и ИМК была выше при передней локализации инфаркта (ОШ 2.96; 95% ДИ 1.73-5.06, $p < 0.001$)

и при использовании ингибиторов гликопротеина P₂/Y_{12a} (ОШ 2.67; 95% ДИ 1.49-4.80 $p < 0.001$) [71, 72]. Следствием ИМК является накопление в месте кровоизлияния остаточного железа, которое способствует персистенции воспалительных процессов в миокарде и развитию ПР [55]. По данным исследования J. Carberry и соавт., с участием 203 реваскуляризированных пациентов с ИМпST, остаточное железо было выявлено у 59% больных с ИМК [54]. На МР-томограммах пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) оно визуализируется в виде гипоинтенсивных очагов в режиме T2* на месте очагов ИМК. Его наличие, по результатам четырехлетнего наблюдения, ассоциировалось с увеличением КДО (коэффициент регрессии: 21.10; 95% ДИ 10.92-31.27; $p < 0.001$), более низкими показателями ФВЛЖ (коэффициент регрессии: 6.47; 95% ДИ: 9.22 - 3.72; $p < 0.001$), а также с повышенной частотой развития СН, смерти от всех причин (ОР: 3.91; 95% ДИ: 1.37 - 11.14; $p < 0.011$), больших сердечно-сосудистых событий (ОР: 3.24; 95% ДИ: 1.09 - 9.64; $p < 0.035$) [58]. Более того, получены данные о проаритмогенных свойствах остаточного железа в результате ИМК [72]. Ранее в работе Mather и соавт., была показана связь наличия ИМК в результате ОИМ, расширения комплекса QRS и увеличения риска аритмических событий в отдаленном периоде [73]. В исследованиях на животных депозиты остаточного железа в миокарде были связаны с возникновением поздних потенциалов действия и развитием фатальных желудочковых аритмий [74,75]. Так, в исследовании I. Sokic и соавт., 96 пациентов с ПИКС имели показания для имплантации ИКД для вторичной профилактики ВСС. Перед имплантацией пациентам проводилась МРТ с контрастированием с оценкой остаточного железа. По окончании периода наблюдения (698 дней) оценивалось достижение первичной конечной точки: срабатывание ИКД по поводу ЖТ\ФЖ, остановка кровообращения, внезапная сердечная смерть. По результатам исследования первичной конечной точки достигли 19 человек, у 18 из которых по результатам МРТ было выявлено остаточное железо. По данным многофакторного анализа низкие значения ФВЛЖ ($\beta = 0.06$; ОШ, 0.95; 95% ДИ 0.89–1.004; $p = 0.067$) и наличие

остаточного железа ($\beta=3.50$; ОШ, 33.29; 95% ДИ 4.16–265.6; $p=0.001$) оказались независимыми предикторами достижения первичной конечной точки [58].

1.3.4 Влияние размеров области поражения/фиброза и гетерогенности зоны инфаркта на риск развития внезапной сердечной смерти

Связь между размером зоны фиброза по данным МРТ и клиническими исходами ИМПСТ ранее была показана в работе Klem и соавт., [77] В исследование были включены 137 пациентов, которым была показана имплантация ИКД для вторичной профилактики ВСС. В ходе наблюдения в течение 124 месяцев оценивались следующие конечные точки: смерть от всех причин, срабатывание ИКД по поводу желудочковой тахикардии (ЖТ)\фибрилляции желудочков (ФЖ). По результатам исследования была выявлена прямая зависимость между увеличением размера фиброза $>5\%$ от массы ЛЖ и частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (соотношение рисков: 5.2, 95% ДИ: 2.0 - 13.3, $p < 0.0006$). Стоит отметить, что с последующим увеличением размера фиброза статистически значимого роста частоты неблагоприятных событий не наблюдалось. Независимыми предикторами достижения конечной точки оказались функциональный класс ХСН по NYHA (соотношение рисков: 1.7, 95% ДИ: 1.2 - 2.4, $p < 0.003$) и размер фиброза $> 5\%$ (отношение рисков: 4.6, 95% ДИ: 1.8 - 11.8, $p < 0.002$), в то время как величина ФВЛЖ статистически значимо не влияла на развитие ЖТ/ФЖ и срабатываний ИКД (отношение рисков: 0.1; 95% ДИ: 0.97 - 1.20, $p < 0.58$) [74]. Однако, в ряде исследований показано, что даже небольшие очаги фиброза, не приводящие к снижению ФВЛЖ, могут служить субстратом для развития желудочковых аритмий. Это может объясняться влиянием структуры зоны ИМ на развитие желудочковых аритмий [76, 77, 78].

Проводимость в периинфарктной гетерогенной зоне изменяется за счет короткого рефрактерного периода и замедления скорости проведения электрических импульсов, вследствие чего гетерогенная зона обладает мощным аритмогенным потенциалом [79, 80, 81]. Еще в конце 70-х годов рядом авторов при

электрофизиологических исследованиях у больных с ПИКС было выявлено существование как очагов макро re-entry вокруг ткани рубца, так и множественных очагов микро re-entry на границе рубца и здорового миокарда [82]. Впоследствии De Bakker и соавт., при электрофизиологическом исследовании и эндокардиальном картировании подтвердили, что механизмом развития устойчивых пароксизмов ЖТ у больных с ПИКС является формирование очагов re-entry, которые образуются при наличии жизнеспособных кардиомиоцитов и фиброзной ткани, преимущественно на границе рубца [83]. Благодаря способности определять зоны повреждения, фиброза и воспаления МРТ с контрастированием может стать одним из основных инструментов оценки риска аритмических событий у больных с ОИМ [84].

По данным Kazbanov и соавт., к увеличению частоты развития желудочковых аритмий приводило не только увеличение зоны фиброза, но и увеличение размера гетерогенной зоны [85]. Эти данные были подтверждены в ряде других исследований у пациентов с ПИКС [86, 87, 88, 89]. В последующем была выявлена важная роль пространственного соотношения гетерогенной зоны и ядра ИМ в развитии желудочковых аритмий. В исследование Lourens F. и соавт., были включены 162 пациента с ИМпST и успешным пЧКВ. В остром периоде инфаркта (2-7-е сутки) пациентам проводилась МРТ сердца с контрастированием. По результатам годичного наблюдения конечной точкой являлись ВСС, документированные эпизоды ЖТ/ФЖ. Результаты исследования показали, что доля гетерогенной ткани у пациентов, у которых отмечалось развитие ЖТ, оказалась больше по сравнению с группой пациентов без аритмических событий ($45 \pm 11\%$ и $38 \pm 11\%$, $p=0.002$). В ходе наблюдения у ряда пациентов были зарегистрированы эпизоды ЖТ даже при небольшом размере инфаркта. При тканевом анализе МР-томограмм, у таких больных было отмечено высокое пропорциональное соотношение гетерогенной зоны относительно ядра ИМ [ОШ 1.05, 95% ДИ 1.01–1.10, $P = 0.02$] [90].

1.3.5 Значение состояния миокарда, удаленного от зоны повреждения

У пациентов с ОИМ повреждение миокарда и процессы ремоделирования затрагивают не только территорию ИСА, но и удаленный от зоны повреждения миокард (remote zone) [91]. Однако механизмы развития и клиническое значение этого процесса в настоящее время изучены недостаточно. Еще в середине 90-х в исследованиях на животных моделях ОИМ был выявлен диффузный фиброз в удаленном миокарде [92]. На гистологическом уровне было выявлено, что апоптоз кардиомиоцитов развивается не только в зоне инфаркта, перинфарктной области, но и в удаленной зоне [93]. Предположительно, ОИМ запускает процессы острофазового ответа и привлечение нейтрофилов, моноцитов и макрофагов не только в зону инфаркта, но и в удаленную зону [94]. В течение первой недели после развития ИМ развивается острый ответ на повреждение миокарда, что проявляется продукцией цитокинов кардиомиоцитами и макрофагами [95]. Это приводит к изменениям свойств межклеточного матрикса и нарушению сократительной функции удаленной зоны. В клинических исследованиях с помощью оценки систолического утолщения миокарда удаленной зоны по данным МРТ сердца у пациентов с ОИМпСТ были получены противоречивые результаты. В одних была продемонстрирована систолическая дисфункция миокарда удаленной зоны [96], в то время как в других не было выявлено нарушений ее сократимости по сравнению с контрольной группой [97]. В последующем, в исследовании Reinstadler и соавт., изучалась структура удаленного миокарда на примере 255 больных с ОИМпСТ по данным нативного T1- картирования. Исследовался участок миокарда, расположенный на 180° от зоны поражения, в котором отсутствовали признаки отека или сократительной дисфункции. По результатам исследования величина T1 в удаленном миокарде >1.129 мс ассоциировалась с увеличением частоты больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [98]. Таким образом, состояние удаленного миокарда по данным контрастной МРТ в режиме T1-картирования также может стать компонентом стратификации риска больных с ИМпСТ.

1.3.6 Жизнеспособность миокарда

Жизнеспособность кардиомиоцитов определяется наличием сохраненных на клеточном уровне метаболической и контрактильной функции кардиомиоцитов. В клинической практике жизнеспособность миокарда определяется возможностью восстановления его функции после восстановления коронарного кровотока. В настоящее время к основным видам обратимого повреждения миокарда относят его гибернацию и оглушение. Гибернация миокарда представляет собой обратимое нарушение локальной сократимости и функции миокарда в результате тяжелого длительного снижения коронарного кровотока. Это состояние считается адаптивным процессом, в результате которого за счет уменьшения сократимости миокарда снижается его потребность в кислороде в условиях ишемии. Оглушение миокарда также является обратимым нарушением региональной контрактильной функции, но возникающее уже в условиях восстановления коронарного кровотока после эпизода транзиторной ишемии. Оглушение может быть обусловлено не только перенесенной ишемией, но и самой реперфузионной терапией. И гибернированный, и оглушенный миокард способны к функциональному восстановлению даже при формировании патологических зубцов Q на ЭКГ.

Клиническое значение определения жизнеспособности миокарда главным образом заключается в определении целесообразности реваскуляризации у больных с хронической ИБС. В настоящее время для этого используется ряд неинвазивных методов: стресс-ЭХО-КГ с добутамином, сцинтиграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), МРТ сердца с контрастированием. Сравнительная характеристика методик в отношении их чувствительности и специфичности представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Чувствительность и специфичность различных методов оценки жизнеспособности миокарда [99, 100]

| метод | n | чувствительность, % | специфичность, % | ППЦ,% | ОПЦ,% |
|--|------|---------------------|------------------|-------|-------|
| стресс ЭХО-КГ с добутамином | 1421 | 80 | 78 | 85 | 83 |
| 201 TI | 858 | 87 | 54 | 67 | 79 |
| ^{99m} Tc | 488 | 83 | 65 | 74 | 76 |
| ПЭТ | 598 | 92 | 63 | 74 | 87 |
| МРТ с контрастированием | 331 | 95 | 51 | 69 | 90 |
| МРТ с добутамином | 247 | 81 | 91 | 93 | 75 |
| ППЦ – положительная прогностическая ценность | | | | | |
| ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность | | | | | |

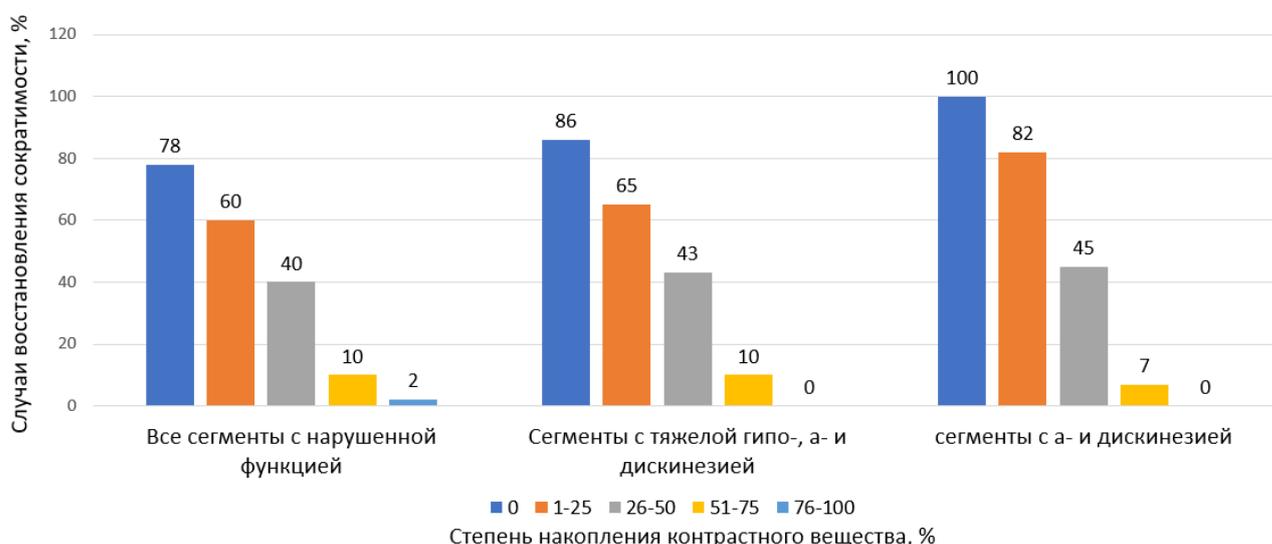
К наиболее доступным методикам определения жизнеспособности миокарда с помощью МРТ сердца относятся величина конечно-диастолического утолщения стенок ЛЖ, инотропный резерв сегментарной контрактильной функции и степень трансмурального распространения некроза.

Конечно-диастолическое утолщение стенок ЛЖ в покое по данным ЭХО-КГ либо МРТ сердца – признак, имеющий довольно ограниченную прогностическую ценность в отношении определения жизнеспособности миокарда, так как у пациентов с хронической ИБС истончение стенок желудочков развивается не только как результат инфарктной резорбции и замещения кардиомиоцитов фиброзной тканью, но и в результате тяжелой ишемии. В ранних исследованиях сообщалось, что конечно-диастолического утолщения стенок ЛЖ <6 мм практически полностью исключала наличие жизнеспособного миокарда. Однако в последующем было показано, что около 20% истонченных сегментов миокарда с нарушенной сократительной способностью демонстрировали функциональное и анатомическое восстановление после проведения оптимальной реваскуляризации.

Также в исследовании Ваег и соавт., значение этого параметра более 5,5 мм напротив являлось предиктором функционального восстановления миокарда после реваскуляризации с чувствительностью 94% и специфичностью 52%. Довольно низкая специфичность этого показателя обусловлена тем, что он не учитывает физиологическую реакцию миокарда, обладает широкой вариабельностью в популяции, более того – даже среди различных сегментов миокарда одного человека.

Оценка степени трансмурального распространения некроза при отсроченном контрастировании основана на способности накопления гадолиний-содержащих препаратов во внеклеточном пространстве и замедленном их вымывании из поврежденных участков миокарда после введения контрастного вещества. Обратно пропорциональное соотношение между степенью накопления контрастного вещества (КВ) и вероятностью восстановления функции миокарда после проведения реваскуляризации наглядно были представлены в работе Kim и соавт., (Рисунок 6). Количество сегментов миокарда, восстановивших сократительную способность, уменьшалось по мере увеличения степени трансмурального распространения гадолиния.

Рисунок 6 – Зависимость восстановления сократительной способности миокарда от степени трансмурального накопления КВ [101].



Сегменты миокарда в состоянии акинеза, но в которых отсутствовало накопление КВ или было минимальным имели шанс восстановления сократительной способности более 90% при реваскуляризации соответствующей коронарной артерии. Сегменты, где степень накопления КВ составляла более 50%, имели шанс на восстановление сократимости после реваскуляризации менее 10%. В сегментах, где степень накопления КВ составляла менее 50% достаточно оценка вероятности функционального восстановления с помощью одной лишь МРТ была затруднительна и осуществлялась с помощью определения инотропного контрактильного резерва.

Определение инотропного контрактильного резерва с помощью как МРТ, так и эхокардиографии – хорошо валидизированная методика оценки жизнеспособности миокарда с помощью оценки сократительной способности миокарда на фоне введения низких доз добутамина (5-10 мкг\кг\мин) [102, 103]. По сравнению с другими методиками обладает большей специфичностью, так как оценивает общие конечные точки в отношении сегментарной сократительной способности, но более низкой чувствительностью. Wellhofer и соавт., показали, что добутамин-индуцированный контрактильный резерв как предиктор сегментарного функционального восстановления, обладает более высокой специфичностью по сравнению с трансмуральным контрастным накоплением, особенно когда накопление КВ сегментом миокарда составляет от 1 до 74% [103]. Более низкая чувствительность метода обусловлена тем, что МРТ с добутамином может само по себе привести к развитию ишемии даже при низких дозах добутамина в случае стеноза высокой степени в соответствующей коронарной артерии или длительно существующей гибернации миокарда и истощением сократительных филаментов. Метаанализ 24 опубликованных исследований по МР-диагностике жизнеспособности миокарда показал, что наиболее точная оценка жизнеспособности миокарда может быть проведена при комбинации этих двух методик, позволяя сочетать высокую чувствительность (95%) МРТ с отсроченным

контрастированием и 91% специфичность добутамин-индуцированного контрактильного резерва [99].

1.4 Разработка новой концепции профилактики внезапной сердечной смерти и кардиопротективной терапии на основании данных магнитно-резонансной томографии

Согласно действующим рекомендациям по первичной профилактике ВСС, имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам с ФВ <35%, клиническими проявлениями СН на уровне II-III функционального класса (NYHA). Однако в рамках популяционного анализа Орегонского исследования было рассмотрено 2093 случаев ВСС, среди которых у более половины больных ФВЛЖ была в пределах 36-50%. Суммарно 79% умерших не имели показаний к имплантации ИКД согласно текущим рекомендациям [104]. В настоящее время ведется поиск новых стратегий первичной профилактики ВСС у пациентов, перенесших ИМ. В 2015 г. стартовало многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование CMR-Guide, целью которого является оценка эффективности и безопасности имплантации ИКД у пациентов с ФВЛЖ >35% на основании наличия у них выраженного очагово-рубцового повреждения миокарда по данным МРТ. В исследование включено 949 больных с ПИКС и кардиомиопатией неишемического генеза, ФВЛЖ в обеих группах составляла 36-50%. Всем больным проводилась МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Больные с трансмуральным накоплением контрастного вещества (>75%), более чем в 2х сегментах ЛЖ были разделены на две группы, в которых в соотношении 1:1 имплантировался ИКД либо петлевой регистратор. Результаты исследования ожидаются в 2023г. [105].

Срок имплантации ИКД не ранее, чем через 6 недель после ИМ также вызывает вопросы. По данным нескольких крупных исследований, проводившихся независимо друг от друга, наиболее высокая вероятность развития ВСС

наблюдается именно в первый месяц после ИМ [106, 107]. Для оценки целесообразности имплантации ИКД пациентам со сниженной ФВЛЖ в ранние сроки ИМ стартовало исследование PROTECT-ICD, австралийское многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 1058 больных с ИМпСТ и ИМбпСТ с ФВЛЖ <40%. Больным выполнялась МРТ сердца с оценкой размера, локализации поражения, ФВЛЖ в острый период заболевания, после чего они, независимо от результатов МРТ, были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. Первая группа продолжала лечение и наблюдение в соответствии с текущими рекомендациями. Второй группе на 3-и сутки заболевания было выполнено электрофизиологическое исследование. В случае индукции ЖТ пациентам был имплантирован ИКД. Результаты исследования ожидаются к 2024г. [108].

Расширение возможностей МРТ сердца позволяет использовать этот метод в многочисленных исследованиях новых видов кардиопротективной терапии, направленной на уменьшение размера ИМ, замедление процессов ПР и развития ХСН. Предпринимаются попытки воздействия на такие компоненты ИМ как МСО или интрамиокардиальное кровоизлияние, оцениваемые с помощью МРТ. Так, появляются работы, в которых изучается возможность минимизации интрамиокардиального кровоизлияния с помощью применения хелатных соединений. В исследовании ТАСТ (Trial to Assess Chelation Therapy) в течение 6 месяцев у больных, перенесших ИМ, оценивалось применение препаратов этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), однако, это вмешательство не показало статистически значимого влияния в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистой патологии, ИМ, ОНМК) [109].

Несмотря на неудачный опыт, применение отдельных методов воздействия на отдельные звенья патогенеза ИМ могут быть перспективны и получили одобрение на клинические испытания с большим количеством испытуемых. Так, применение эксенатида, аналога глюкагоноподобного пептида – 1, ранее

применявшегося в качестве гипогликемической терапии сахарного диабета 2 типа, показало эффективность отношении уменьшения размера ИМ у пациентов с ОИМпST. В рандомизированном, плацебо контролируемом исследовании у 58 больных с ИМпST, подкожное введение эксенатида во время пЧКВ ассоциировалось со значимым уменьшением размера ИМ по данным МРТ [110].

1.5 Заключение

В настоящее время значительно возросла роль МРТ сердца при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Данный метод позволяет оценить ряд параметров, которые значимо влияют на течение и прогноз заболевания. Так, выраженность отека миокарда, микрососудистой обструкции и интрамиокардиального кровоизлияния статистически значимо повышают риск развития ХСН и смерти от сердечно-сосудистых причин. Размеры гетерогенной зоны острого инфаркта связаны с возникновением жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти. МРТ в перспективе может стать не только основным инструментом стратификации риска у больных с ИМ, но и методом поиска новых мишеней для кардиопротективной терапии и оценки ее эффективности. Несмотря на большое количество данных о роли МРТ в стратификации риска ИМ, в настоящее время недостаточно данных о вкладе каждого изучаемого параметра в прогноз заболевания, о роли количественных характеристик данных параметров. Предметом изучения также остаются факторы риска, влияющие на развитие тех или иных неблагоприятных МРТ-характеристик ОИМ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика включенных в исследование больных

В исследование в период с ноября 2018г по август 2019г были включены 50 больных с ИМпST не позднее 48ч от начала заболевания. 7 человек в последующем отказались от участия в исследовании в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой/заболеванием среднетяжелой формой COVID 19. 4 человека умерли в течение года (1 случай ВСС, у троих причиной смерти указана новая коронавирусная инфекция COVID 19). Первую и вторую точку исследования всего прошли 35 больных. Средний возраст пациентов составил 57.2 лет, медианный возраст – 58.0 (52.5–64.0) лет. 76.9% пациентов были мужчинами в возрасте 55.5 (8.4) лет [56.5 (50.0–62.8) лет], возраст женщин, включенных в исследование, составил 62.9 лет [64.0 (55.0–67.0) лет] ($p = 0.047$). Полная клиническая характеристика больных представлена в таблице 6.

2.2. Критерии включения в исследование:

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- сроки: первые 48 часов от начала симптомов.
- согласие на участие в исследовании,

2.3. Критерии невключения в исследование:

- инфаркт миокарда в анамнезе
- время >48ч от начала заболевания
- тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз
- противопоказания к выполнению контрастной МРТ

Таблица 6 – Характеристика когорты пациентов

| | | |
|---|---------------------|-----------------|
| мужской пол, n (%) | | 38/50 (76%) |
| средний возраст | | 57.2 (8.9), |
| медианный возраст | | 58.0(52.5–64.0) |
| активные курильщики, n (%) | | 32/50 (64%) |
| гипертоническая болезнь, n (%) | | 29/50 (58%) |
| ожирение (ИМТ >30кг\м ²), n (%) | | 20/50 (40%) |
| отягощенный семейный анамнез (ИБС у родственников 1-й линии: мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет), n (%) | | 3/50 (6%) |
| сахарный диабет 2 типа, n (%) | | 9/50 (18%) |
| отсутствие анамнеза ИБС, n (%) | | 33/50 (66%) |
| пЧКВ< 3ч от начала болевого синдрома | | 24/50 (48%) |
| ИСА | ПНА, n (%) | 31/50 (62%) |
| | ПКА, n (%) | 17/50 (34%) |
| | ОА, n (%) | 13/50 (26%) |
| состояние ИСА | полная окклюзия (%) | 27/50 (54%) |
| | проходимая ИСА (%) | 23/50 (46%) |

Диагноз ИМ устанавливали согласно Четвертому Универсальному определению ИМ: повреждение миокарда, сопровождающееся объективными признаками острой ишемии миокарда, повышением и\или снижением уровня сердечного тропонина, по крайней мере, на одно значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения и как минимум одним из следующих критериев:

- симптомы ишемии миокарда.
- вновь выявленные ишемические изменения ЭКГ
- появление патологического зубца Q на ЭКГ

- появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипо-/акинеза в зоне предполагаемой ишемии.
- выявление интракоронарного тромбоза на ангиографическом или патологоанатомическом исследовании.

Для острого ИМпСТ использованы ЭКГ критерии, приведенные в рекомендациях европейского общества кардиологов от 2017 года:

новые подъемы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях ≥ 2.5 мм у мужчин < 40 лет

- ≥ 2 мм у мужчин ≥ 40 лет
- ≥ 1.5 мм у женщин в отведениях V2 -V3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях.
- в случае заднего ИМ подъем сегмента ST должен составлять ≥ 0.5 мм в отведениях V7-V9.

При блокаде левой ножки пучка Гиса и ритме желудочкового ЭКС: конкордантная элевация сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях с положительным комплексом QRS, конкордантная депрессия сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях V1-V3, дискордантная элевация сегмента ST ≥ 5 мм в отведениях с отрицательным комплексом QRS.

Всем больным в экстренном порядке проводилась коронарная ангиография (КАГ) и пЧКВ на ИСА. За время госпитализации все пациенты проходили стандартное клинико-инструментальное обследование, включающее клинические и биохимические анализы крови, ЭКГ, ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование и другие исследования, необходимые для определения дальнейшей тактики и лечения каждого больного.

На 3-7е сутки выполнялась МРТ сердца с контрастированием с помощью сверхпроводящего МР-томографа с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл (Siemens Avanto). Бесконтрастная часть включала:

- кино МРТ в стандартных проекциях (2- и 4-камерная длинные оси, короткая ось ЛЖ) с оценкой КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ, оценкой нарушений локальной сократимости в 17 сегментах ЛЖ.
- T2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки отека миокарда (расценивался как повышение ИС более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом).

Для проведения контрастной части использовался гадолиний-содержащий контрастный препарат (Магневист) в дозе 0.15 ммоль/кг веса больного. Контрастная часть включала:

- раннее контрастирование (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата);
- отсроченное контрастирование (через 10-20 минут после внутривенного введения контрастного препарата).

Участки, накопившие контрастный препарат, расценивались как зоны острого или хронического повреждения миокарда (в зависимости от наличия отека по данным T2-взвешенных изображений).

Зоны сниженной интенсивности МР-сигнала, расположенные внутри области, накопившей контрастный препарат расценивались как МСО.

Область с интенсивностью сигнала 25-50% от зоны, накопившей контрастное вещество, расценивались как гетерогенная зона.

Для проведения тканевого анализа изображений использовалась программа CVI-42 (circle cardiovascular imaging). Оценивались размер ИМ, МСО, гетерогенная зона, ФВЛЖ. На основе анализа интенсивности МР-сигнала в зоне повреждения выделялась доля некроза (более 5 стандартных отклонений в сравнении с неповрежденным миокардом) и гетерогенная зона (от 2 до 5 стандартных отклонений). Проводилась количественная оценка массы некроза и гетерогенной зоны и доля их относительно массы миокарда ЛЖ.

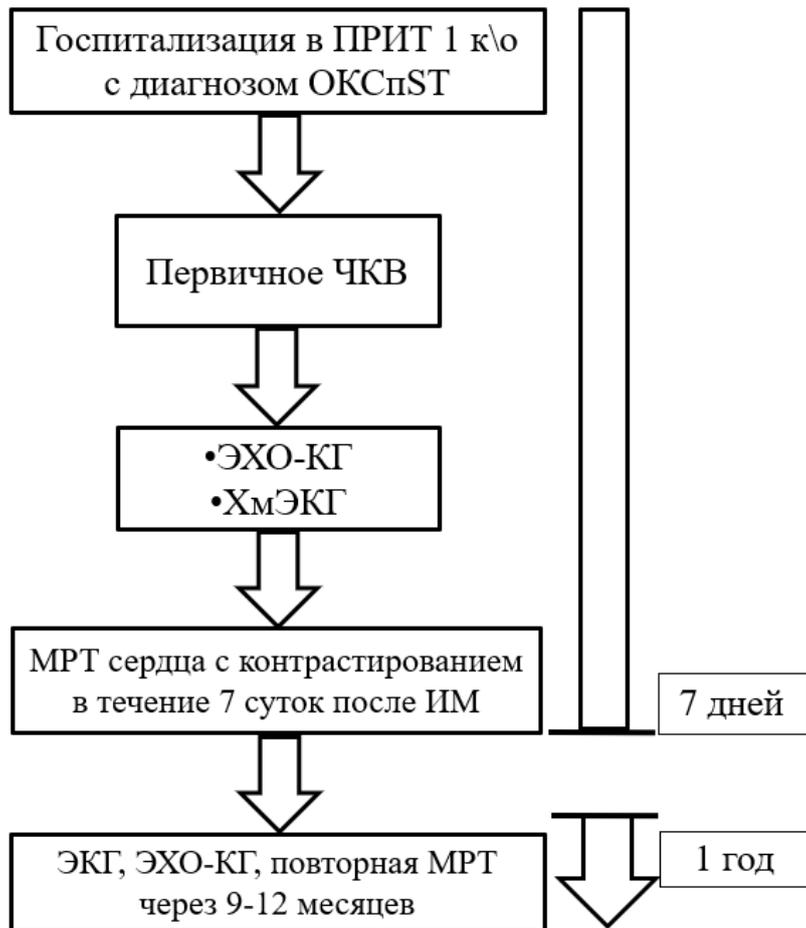
Анализ уровня BNP и тропонина проводился путем иммунохемилюминесцентного анализа (Abbott, США), определение СРБ – методом турбидиметрии (Abbott).

Все пациенты находились на стандартной двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-150 мг в сутки и клопидогрел в дозе 75 мг в сутки либо тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки). После проведения реваскуляризации каждому пациенту был рекомендован постоянный прием аспирина в дозе 75-100 мг, клопидогрел 75 мг в сутки либо тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки в течение 12 месяцев. Также стандартная терапия включала ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, при наличии признаков сердечной недостаточности к терапии добавлялись петлевые и калий сберегающие диуретики.

Неблагоприятные события регистрировали во время госпитализации, а также в течение 12 месяцев после госпитализации. С пациентами и их родственниками осуществлялся телефонный контакт. В случае неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть по кардиальным причинам, нефатальный ИМ, госпитализация по поводу обострения ИБС и развитие хронической сердечной недостаточности, незапланированная реваскуляризация, ишемический инсульт) собиралась информация о госпитализациях, выполненных коронарографиях и патологоанатомической экспертизе. Через 12 месяцев проводилась оценка прогноза на основании развития данных сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям наличие ХСН у больного, перенесшего ИМ, определялось наличием клинических симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, наличие венозного застоя в легких по данным рентгенографии в сочетании с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида ($BNP >35$ пг\мл) [111]. Дизайн исследования представлен на Рисунке 7.

Рисунок 7 – Дизайн исследования.



2.4. Комбинированная конечная точка исследования:

1. Общая смертность
2. Нефатальный ИМ
3. Развитие ХСН
4. Госпитализация по поводу обострения ИБС и декомпенсации сердечной недостаточности
5. Незапланированная реваскуляризация
6. Ишемический инсульт

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1–3 квартили), для качественных – в виде относительных частот.

Для изучения связи категориальных переменных использовался точный тест Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0.05$. Для оценки размера эффекта качественных и количественных предикторов в отношении бинарных исходов использовалось отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом. Для оценки дискриминативной способности количественных предикторов в отношении бинарных исходов проводился ROC-анализ с оценкой AUC (с 95% доверительным интервалом), также оценивалось оптимальное пороговое значение предиктора с использованием минимальной J-статистики Юдена. Диагностические характеристики предикторов оценивались с использованием чувствительности и специфичности (с соответствующими точными 95% доверительными интервалами).

Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовался тест Манна-Уитни, для сравнения связанных выборок – тест Уилкоксона, различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующим 95% доверительным интервалом.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Параметры повреждения миокарда желудочков в зависимости от клинических особенностей пациентов

По результатам исследования статистически значимой взаимосвязи между размером ИМ и клиническими характеристиками пациентов выявлено не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Взаимосвязь клинических характеристик пациентов и размера ИМ.

| | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|----------------------------|-----------------------|--------------|------|
| | размер ОИМ | p | размер ИМ через 12 месяцев | p | | |
| мужской пол | 16.0±11.4 | 0.2 | 12.3±8.6 | 0.4 | | |
| АГ | 14.7±12.1 | 0.44 | 10.3±9.0 | 0.06 | | |
| ожирение (ИМТ >30кг\м ²) | 14.9±10.0 | 0.78 | 10.8±7.6 | 0.76 | | |
| курение | 13.7±11.1 | 0.3 | 10.3±7.7 | 0.2 | | |
| СД2 | 13.3±10.6 | 0.9 | 11.9±9.2 | 0.8 | | |
| Данные корреляционного анализа | | | | | | |
| | размер ОИМ | 95%ДИ | p | размер ИМ через 1 год | 95%ДИ | p |
| возраст | $\rho = 0.04$ | -0.28 – 0 .35 | 0.79 | $\rho = 0.07$ | -0.27 – 0 .4 | 0.68 |

При анализе клинических факторов риска возникновения МСО достоверной связи между возрастом пациентов, наличием в анамнезе АГ, курением, ожирением и развитием МСО выявлено не было ($p > 0.05$). «Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием МСО и наличием сахарного диабета 2 типа (ОР 1.9 ДИ 1.1-3.26, $p = 0.012$)» [112].

«При анализе влияния МР-характеристик ОИМ на риск развития МСО – была выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием МСО и размером инфаркта (ОР 2.81, ДИ 1.38-5.72, $p=0.0004$). При построении ROC-кривой значение размера ИМ, при котором возрастал риск развития МСО составил 18.8% (чувствительность 79.3%, специфичность 69.6%). Достоверной связи между размером гетерогенной зоны и риском развития МСО выявлено не было ($p=0.07$) (Таблица 8)» [112].

При исследовании взаимосвязи размера МСО в остром периоде ИМ и в конце периода наблюдения с клиническими характеристиками пациентов достоверных взаимосвязей выявлено не было ($p>0.05$).

Таблица 8 – Взаимосвязь клинических характеристик пациентов и риска развития МСО.

| фактор риска | ОР | 95% ДИ | p |
|--|------|-------------|--------|
| клинико-anamнестические факторы | | | |
| мужской пол | 0.92 | 0.63 – 2.75 | 0.74 |
| возраст | 1.15 | 0.62 – 2.15 | 0.64 |
| ожирение (ИМТ $>30\text{кг}\text{м}^2$) | 0.83 | 0.5 – 1.39 | 0.16 |
| курение | 1.01 | 0.32 – 3.20 | 0.9 |
| АГ | 2.1 | 0.57 – 7.79 | 0.2 |
| СД2 | 1.9 | 1.1 – 3.26 | 0.012 |
| МР-характеристики ИМ | | | |
| размер ГЗ, % | 1.7 | 0.86 – 3.36 | 0.07 |
| размер ОИМ, % | 2.81 | 1.38 – 5.72 | 0.0004 |

«При анализе количественных клинических характеристик пациентов статистически значимой взаимосвязи между размером гетерогенной зоны и

основными клиническими характеристиками пациентов выявлено не было (Таблица 9). Была выявлена статистически достоверная связь между величиной гетерогенной зоны в остром периоде ИМ и увеличением возраста пациентов ($\rho=0.544$, $p < 0.0001$)» [112].

Таблица 9 – взаимосвязь клинических характеристик пациентов и размера гетерогенной зоны

| | размер ГЗ | p | размер ГЗ через 12 месяцев | p | | |
|--------------------------------|----------------|--------------|----------------------------|-----------------------|--------------|------|
| мужской пол | 19.1±6.7 | 0.42 | 16.2±6.3 | 0.92 | | |
| АГ | 18.2±6.6 | 0.75 | 14.6±5.1 | 0.67 | | |
| ожирение (ИМТ >30кг\м2) | 19.1±7.0 | 0.78 | 17.8±8.3 | 0.65 | | |
| курение | 19.7±7.1 | 0.83 | 16.1±6.4 | 0.91 | | |
| СД2 | 18.8±5.7 | 0.71 | 16.4±6.6 | 0.66 | | |
| предшествующая ИБС | 24.5±6.3 | 0.11 | 16.3±6.6 | 0.93 | | |
| данные корреляционного анализа | | | | | | |
| | размер ГЗ | 95%ДИ | p | размер ГЗ через 1 год | 95%ДИ | p |
| возраст | $\rho = 0.544$ | -0.14 – 0.86 | 0.0001 | $\rho = 0.16$ | -0.20 – 0.47 | 0.38 |

3.2. Особенности характеристик инфаркта миокарда по данным МРТ, связанные с временем проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства и состоянием инфаркт-связанной артерии

«Пациенты были разделены на две группы в зависимости от медианы проведения реперфузионной терапии (3ч). В первую группу входили пациенты, у которых пЧКВ было проведено ≥ 3 ч от начала симптомов, во вторую – пациенты, у которых реваскуляризация осуществлялась < 3 ч от начала симптомов. В обеих группах ФВ по данным МРТ достоверно не отличалась ($49.0 \pm 11.0\%$, в группе, где пЧКВ проводилось ≥ 3 ч от начала симптомов; $45.7 \pm 10.5\%$ в группе более ранней реваскуляризации, $p=0.2$)» [113].

«Размер инфаркта, по данным МРТ, был достоверно больше в группе, где пЧКВ выполнялось ≥ 3 ч от начала симптомов, и составил $18.1 \pm 1.7\%$ от массы ЛЖ по сравнению с группой с более ранней реваскуляризации ($10.9 \pm 1.9\%$, $p=0.009$). Размер МСО также был больше в группе более позднего проведения пЧКВ ($2.6 \pm 0.64\%$ vs $0.03 \pm 0.3\%$ в группе ранней реваскуляризации, $p=0.027$). Статистически значимой взаимосвязи между временем проведения пЧКВ и размером гетерогенной зоны выявлено не было (Таблица 10)» [113].

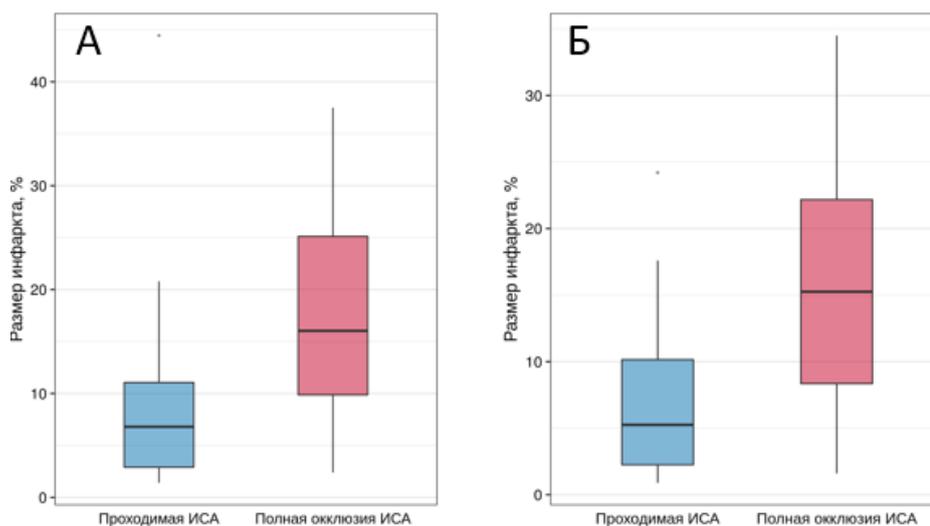
Таблица 10 – взаимосвязь МР характеристик ОИМ и времени проведения пЧКВ.

| показатель | время от начала болевого синдрома до проведения пЧКВ | | | | p |
|------------|--|-------------|----------------|--------------|-------|
| | ≥ 3 ч | | < 3 ч | | |
| | M \pm m | 95% ДИ | M \pm m | 95% ДИ | |
| размер ИМ | 18.1 \pm 1.7 | 14.7 – 21.6 | 10.9 \pm 1.9 | 6.9 – 14.9 | 0.009 |
| размер МСО | 2.6 \pm 0.64 | 1.25 – 3.9 | 0.93 \pm 0.3 | 0.31 – 61.56 | 0.027 |
| размер ГЗ | 22.1 \pm 2.3 | 20.5 – 26.9 | 17.3 \pm 1.7 | 15.6 – 18.4 | 0.64 |

Пациенты с полной окклюзией ИСА имели статистически значимо больший размер ИМ при первичном ($18.6 \pm 9.9\%$) и повторном ($15.8 \pm 8.7\%$) исследовании по сравнению с пациентами с проходимой ИСА ($10.3 \pm 10.7\%$ и $7.4 \pm 6.5\%$), $p = 0.0044$ и $p = 0.0035$ соответственно (рисунок 8).

Также пациенты с полной окклюзией ИСА статистически значимо чаще имели МСО при первичном (77.3% против 23.5% , $p = 0.0013$) и повторном (33.3% против 0% , $p = 0.0198$) исследовании, при этом статистически значимых различий в отношении размера гетерогенной зоны между группами пациентов с неполной и полной окклюзией ИСА выявлено не было как при первичном ($19.6 \pm 6.1\%$ против $19.3 \pm 7.3\%$, $p = 0.6933$) так и при повторном ($16.7 \pm 6.4\%$) против проходимой ИСА.

Рисунок 8 – Взаимосвязь размера ИМ и проходимости ИСА



Примечания: А – острый период ИМ. Б – при исследовании через 1 год.

При анализе взаимосвязи размера ИМ и инфаркт-связанной артерии поражение ПНА по сравнению с ПКА и ОА (правой коронарной артерии и огибающей артерии) ассоциировалось с увеличением размера ИМ, $p=0.02$ (Таблица 11).

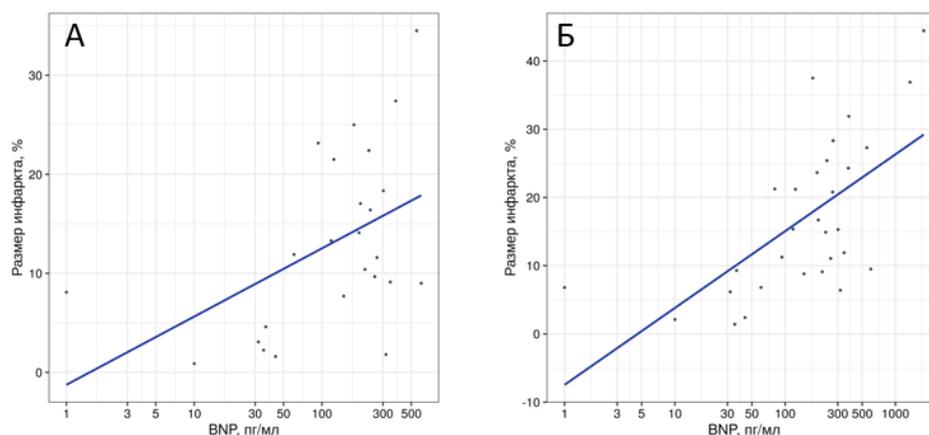
Таблица 11 – Взаимосвязь размера ИМ и инфаркт-связанной артерии

| показатель | локализация поражения | | p |
|---------------|-----------------------|-----------|------|
| | ПНА | ПКА+ОА | |
| размер ИМ, % | 16.97±3.3 | 12.05±1.4 | 0.02 |
| размер МСО, % | 2.05±0.54 | 1.81±0.67 | 0.7 |
| размер ГЗ, % | 20.9±7.5 | 17.9±5.0 | 0.1 |

3.3. Взаимосвязь лабораторных показателей и характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным МРТ с контрастированием

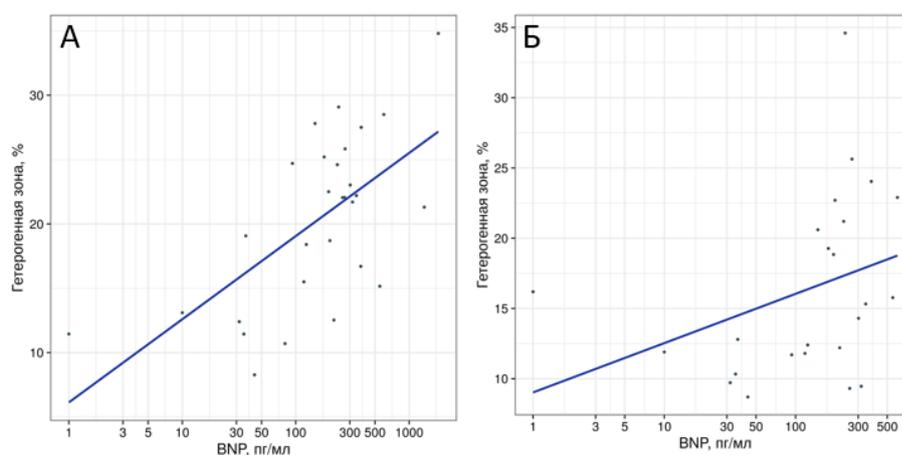
Концентрация BNP при первичном исследовании (Рисунок 9А) была статистически значимо ассоциирована с размером ИМ при первичном ($\rho = 0.63$, 95% ДИ: 0.35 – 0.81, $p = 0.0002$) и повторном ($\rho = 0.44$, 95% ДИ: 0.05 – 0.71, $p = 0.0294$) исследовании (Рисунок 9Б), размером гетерогенной при первичном ($\rho = 0.56$, 95% ДИ: 0.25 – 0.77, $p = 0.0018$) и повторном ($\rho = 0.43$, 95% ДИ: 0.03 – 0.71, $p = 0.0369$) исследовании (Рисунки 10 А, Б). Концентрация BNP при первичном исследовании не была статистически значимо ассоциирована с МСО при первичном (ОШ = 1.000, 95% ДИ: 0.998 – 1.002, $p = 0.8855$) и повторном ($\rho = 0.28$, 95% ДИ: -0.13 – 0.61, $p = 0.1781$) исследовании.

Рисунок 9 – Анализ взаимосвязи концентрации BNP и размера ИМ



Примечания: А – в остром периоде ИМ. Б – при исследовании через 1 год.

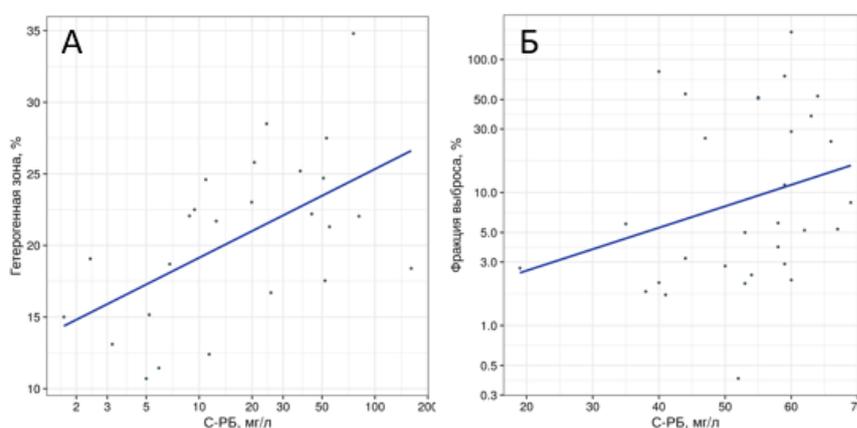
Рисунок 10 – Анализ взаимосвязи концентрации ВПР и гетерогенной зоной



Примечания: А – в остром периоде ИМ. Б – при исследовании через 1 год.

Уровень С-РБ при первичном исследовании (рисунок 11А) был статистически значимо ассоциирован с размером гетерогенной зоны при первичном ($\rho = 0.51$ (95% ДИ: 0.14 – 0.75, $p = 0.0099$)) исследовании, но при этом не был ассоциирован с размером гетерогенной зоны ($\rho = 0.11$, 95% ДИ: -0.34 – 0.51, $p = 0.6491$) при повторном исследовании. Уровень С-РБ при повторном исследовании (рисунки 11Б) был ассоциирован с фракцией выброса при повторном исследовании ($\rho = 0.36$ (95% ДИ: 0.00 – 0.64, $p = 0.0477$)).

Рисунок 11 – Взаимосвязь концентрации С-РБ с размером гетерогенной зоны и фракцией выброса.

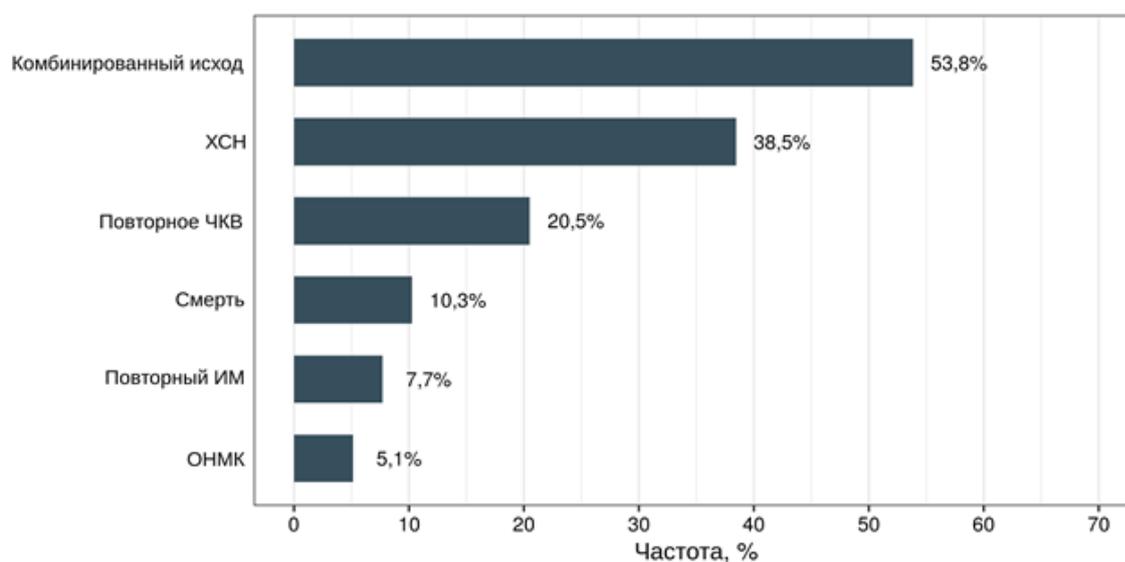


Примечания: А. Взаимосвязь концентрации С-РБ при первичном исследовании и гетерогенной зоной при повторном исследовании. Б – Взаимосвязь концентрации С-РБ и фракцией выброса при повторном исследовании.

3.4. Взаимосвязь характеристик инфаркта миокарда по данным МРТ и прогноза больных

В течение периода наблюдения у 20 (53.8%) больных отмечался комбинированный исход (рисунок 16). У 15 человек (38.5%) отмечалось развитие начальных признаков ХСН. 8 больным (20.5%) потребовалось проведение внеплановой реваскуляризации. У 2 (5.1%) отмечалось развитие ОНМК, у троих (7.7%) - повторного ИМ. У 4 пациентов (10.3%) отмечалось развитие летального исхода.

Рисунок 16 – Частота исходов через 1 год после госпитализации.

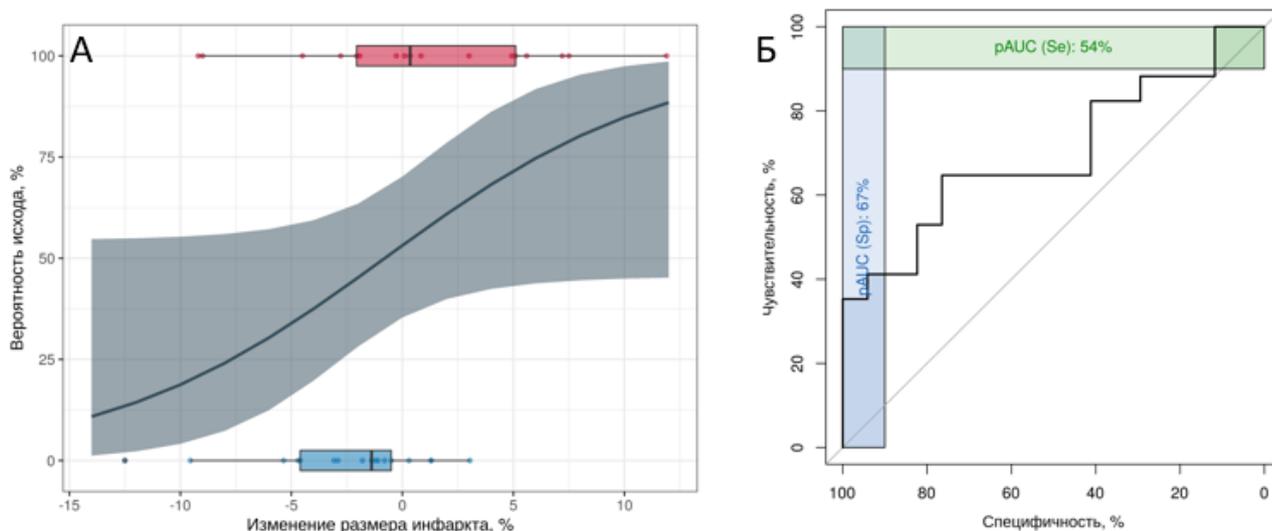


3.4.1. Влияние размера инфаркта на прогноз больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

При анализе динамики МРТ-характеристик инфаркта миокарда за период наблюдения нами не было обнаружено статистически значимых изменений размера инфаркта ($p = 0.3258$). Обращало на себя внимание большие межиндивидуальные различия динамики размера ИМ: у некоторых пациентов отмечается выраженное уменьшение размеров, у других – увеличение.

При сравнительном анализе изменений среди пациентов, у которых развивалась комбинированная конечная точка, было выявлено увеличение либо менее выраженное уменьшение размера инфаркта ($1.0 \pm 5.7\%$) по сравнению с пациентами без исхода ($-2.6 \pm 3.9\%$) (рисунок 17А). Увеличение размера ИМ было ассоциировано с риском развития комбинированной точки (ОШ = 1.17 (95% ДИ: 1.01-1.42, $p = 0.0586$), при этом изменение размера инфаркта обладало статистически значимой дискриминативной способностью (рисунок 17Б) в отношении комбинированного исхода: AUC = 0.70 (95% ДИ: 0.52-0.88).

Рисунок 17 – Влияние динамики размера ИМ в течение 1 года на комбинированный исход

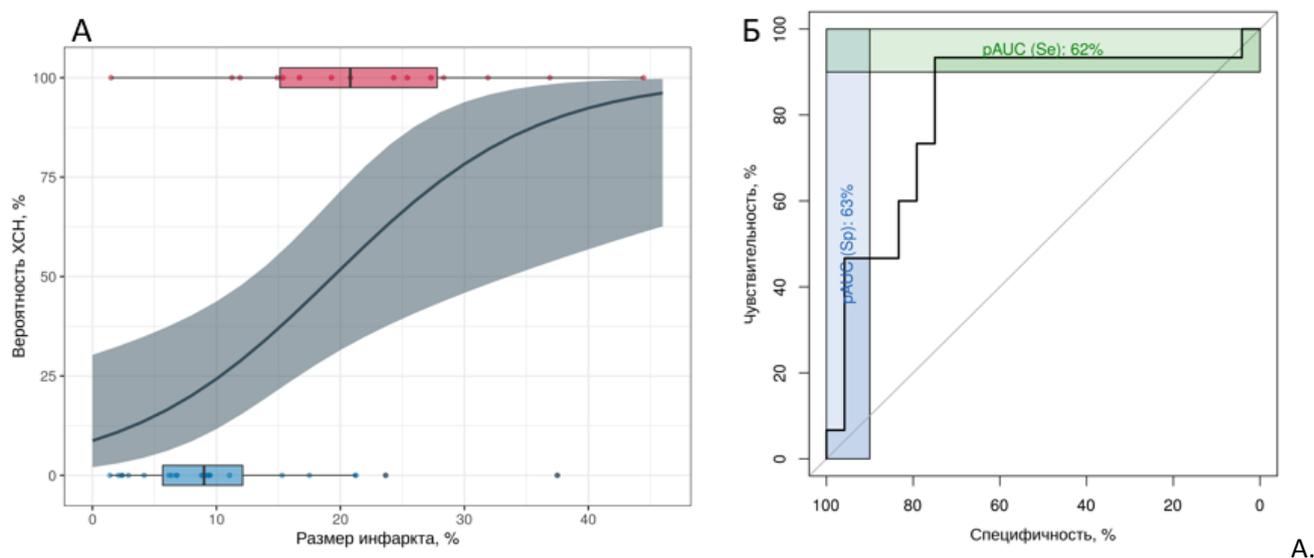


Примечания: А – Вероятность развития комбинированного исхода в зависимости

от изменений размера инфаркта. Б – Результаты ROC-анализа изменений размера инфаркта в отношении вероятности развития комбинированного исхода.

Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование характеризовались большим размером ИМ при первичном исследовании ($22.0 \pm 10.9\%$) по сравнению с пациентами без ХСН ($10.6 \pm 8.5\%$). Увеличение размера инфаркта миокарда было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН (рисунок 18А): ОШ = 1.17 (95% ДИ: 1.01-1.42, $p = 0.0586$), при этом размер инфаркта обладал статистически значимой дискриминативной способностью в отношении развития ХСН: AUC = 0.82 (95% ДИ: 0.67-0.97). Пороговое значение для размера инфаркта, определенное с использованием J-статистики Юдена (11.2%) характеризовалось 93.3% чувствительностью и 75,0% специфичностью (рисунок 18Б).

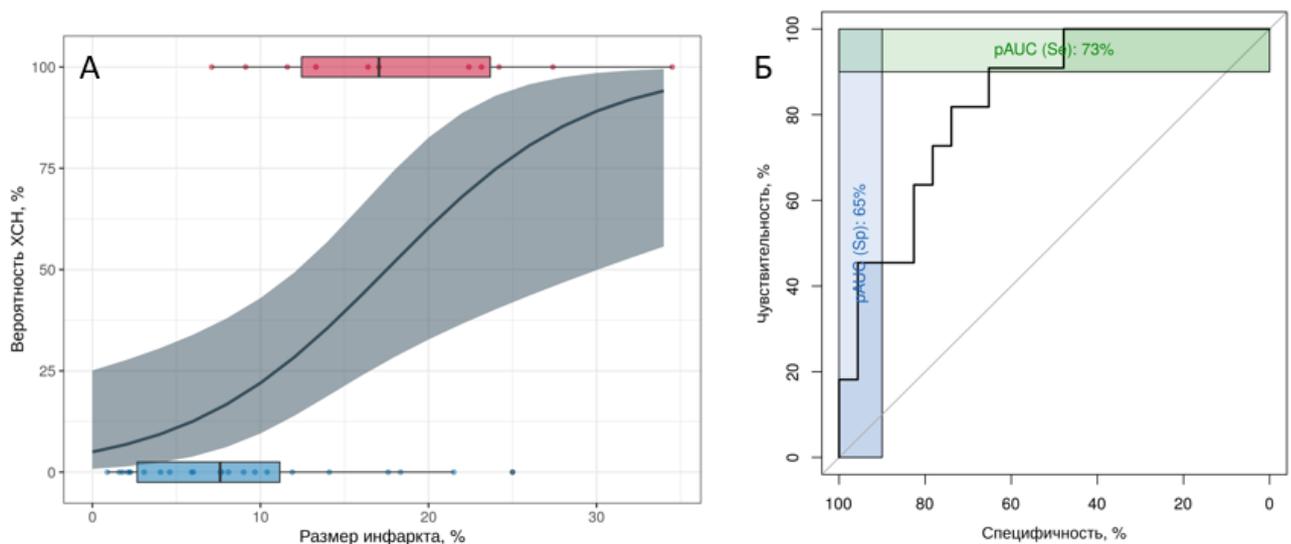
Рисунок 18 – Влияние размера острого ИМ на развитие ХСН в течение 1 года



Примечания: А – Вероятность развития ХСН в зависимости от размера острого ИМ. Б – Результаты ROC-анализа.

Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование также характеризовались большим размером ИМ и при повторном исследовании ($18.7\% \pm 8.4$) по сравнению с пациентами без ХСН ($8.5 \pm 6.8\%$). Увеличение размера инфаркта миокарда при повторном исследовании было статистически значимо ассоциировано с риском достижения комбинированной конечной точки (рисунок 19А): ОШ = 1.18 (95% ДИ: 1.07-1.36, $p = 0.0054$), при этом размер инфаркта при повторном исследовании обладал статистически значимой дискриминативной способностью в отношении развития ХСН: AUC = 0.83, 95% ДИ: 0.70 – 0.97). Пороговое значение для размера инфаркта (9.1%) характеризовалось 90.9% чувствительностью и 65.2% специфичностью (рисунок 19Б).

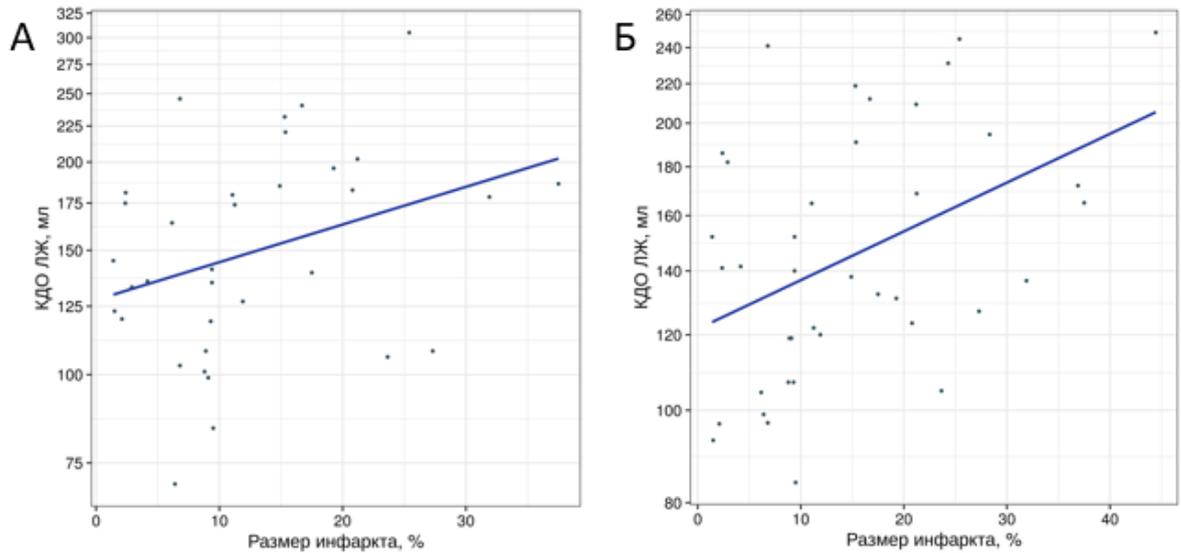
Рисунок 19 – Влияние размера ИМ при исследовании через 1 год на развитие ХСН в течение 1 года



Примечания: А – Вероятность развития ХСН в зависимости от размера зоны рубца.
Б – Результаты ROC-анализа.

Была выявлена статистически значимая прямая корреляция между размером острого ИМ и КДО ЛЖ при первичном (рисунок 20А) и повторном (рисунок 20Б) исследовании: $\rho = 0.42$ (95% ДИ: 0.12 – 0.65, $p = 0.0085$) и $\rho = 0.37$ (95% ДИ: 0.03 – 0.63, $p = 0.033$).

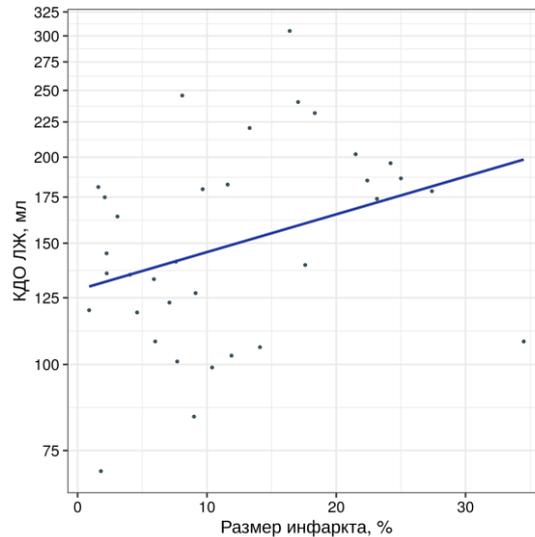
Рисунок 20 – Корреляционный анализ взаимосвязи размера острого ИМ и КДО ЛЖ



Примечания: А – Взаимосвязь размера ИМ в остром периоде и КДО ЛЖ при первичном исследовании. Б – Взаимосвязь размера ИМ в остром периоде и КДО ЛЖ при повторном исследовании.

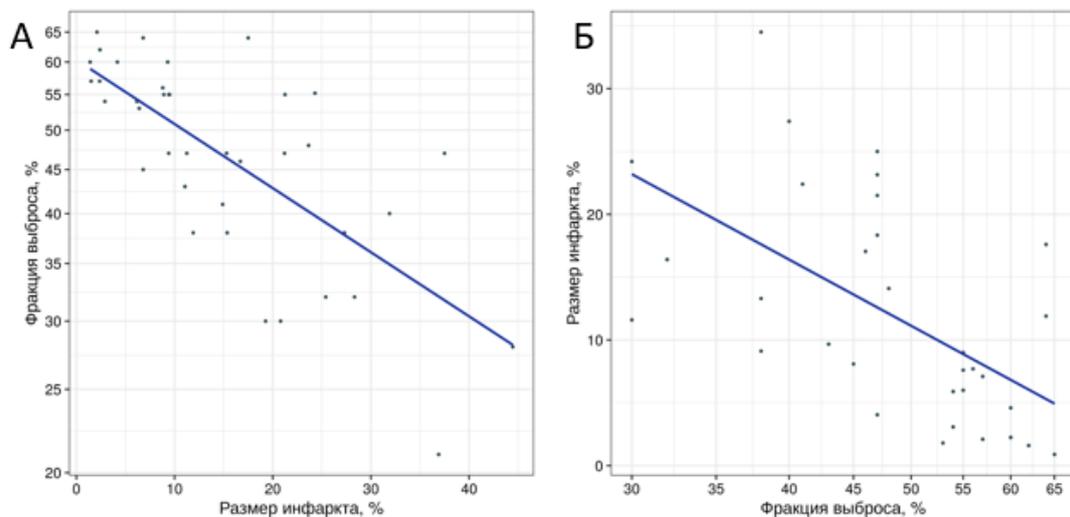
Размер инфаркта также статистически значимо коррелировал с КДО ЛЖ при исследовании через год после инфаркта (рисунок 21): $\rho = 0.37$ (95% ДИ: 0.04 – 0.63, $p = 0.0309$).

Рисунок 21. Корреляционный анализ взаимосвязи КДО ЛЖ и размера ИМ при исследовании через 1 год



Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией выброса при первичном (рисунок 22А) и повторном (рисунок 22Б) исследовании и размером инфаркта в остром периоде: $\rho = -0.69$ (95% ДИ: $-0.83 - -0.47$, $p < 0.0001$) и $\rho = -0.68$ (95% ДИ: $-0.83 - -0.44$, $p < 0.0001$).

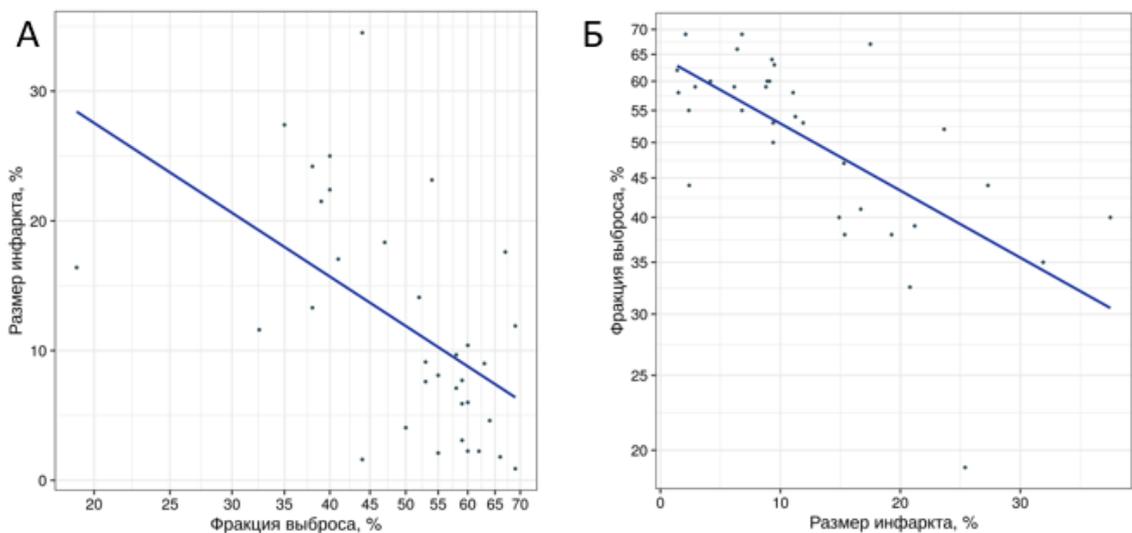
Рисунок 22 – Корреляционный анализ взаимосвязи размера ИМ и ФВЛЖ



Примечания: А – Взаимосвязь размера острого ИМ и ФВ при первичном исследовании. Б – при исследовании через 1 год.

Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией выброса при первичном (рисунок 23А) и повторном (рисунок 23Б) исследовании и размером зоны фиброза: $\rho = -0.63$ (95% ДИ: $-0.80 - -0.36$, $p < 0.0001$) и $\rho = -0.58$ (95% ДИ: $-0.77 - -0.31$, $p = 0.0003$).

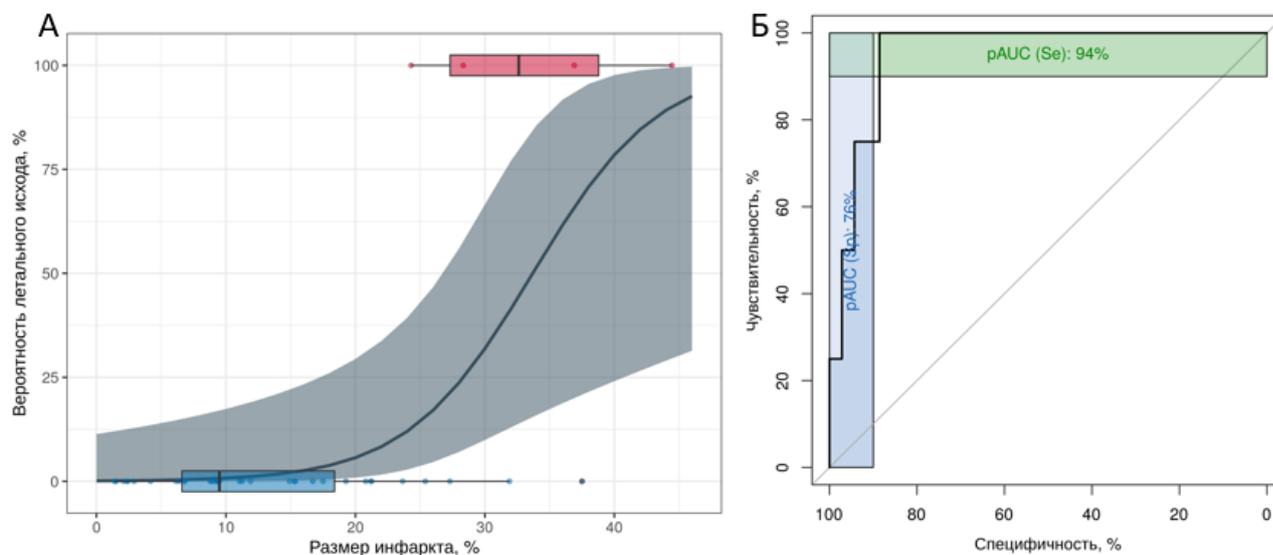
Рисунок 23 – Корреляционный анализ взаимосвязи ФВ и размера ИМ



Примечания: А – взаимосвязь ФВ при первичном исследовании и размера ИМ в остром периоде ИМ. Б – при исследовании через 1 год.

Пациенты, у которых развился летальный исход в течение 1 года после включения в исследование, имели существенно больший размер ИМ и при первичном исследовании ($33.5 \pm 9.0\%$) по сравнению с пациентами, пережившими 1-летний период ($12.8 \pm 9.0\%$). Увеличение размера ИМ при первичном исследовании было статистически значимо ассоциировано с риском летального исхода (рисунок 24А): ОШ = 1.23 (95% ДИ: $1.08 - 1.54$, $p = 0.0155$), при этом размер инфаркта обладал статистически значимой дискриминативной способностью в отношении данного исхода: AUC = 0.95, 95% ДИ: $0.88 - 1.00$). Пороговое значение для размера инфаркта (24%) характеризовалось 100.0% чувствительностью и 88.6% специфичностью (рисунок 24Б).

Рисунок 24 – Влияние размера острого ИМ на вероятность развития летального исхода

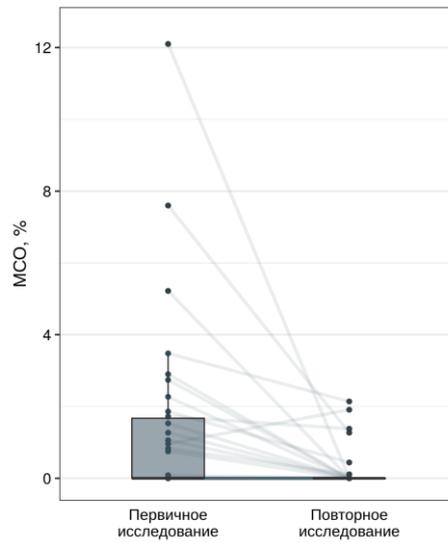


Примечания: А – Вероятность развития летального исхода в зависимости от размера инфаркта в остром периоде. Б – Результаты ROC-анализа.

3.4.2. Взаимосвязь наличия, количественных характеристик микрососудистой обструкции и прогноза больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

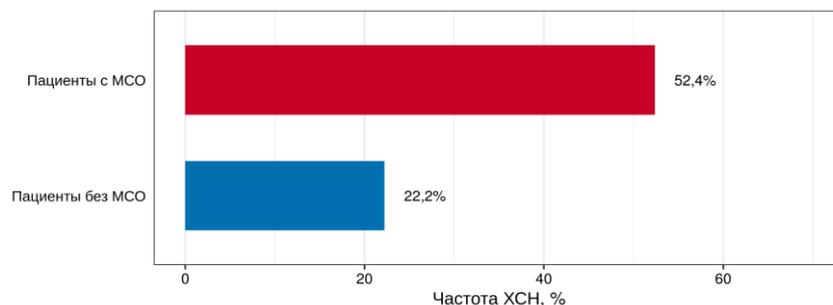
У 53.8% пациентов была выявлена МСО в остром периоде ИМ. Средние ее значения составляли 0.1% от массы миокарда ЛЖ. При повторном исследовании МСО сохранялась у 17.6% пациентов. У пациентов, у которых МСО сохранялась при исследовании через год, были обнаружены статистически значимые изменения размера МСО ($p = 0.0012$): наблюдалось уменьшение зоны МСО на 1.2 ($\pm 2.5\%$) (рисунок 33). Статистически значимой взаимосвязи между сохранением МСО через год и частотой комбинированной конечной точки выявлено не было. Пациенты, у которых наблюдались осложнения, характеризовались менее выраженным уменьшением зоны МСО ($-0.7 \pm 1.4\%$) по сравнению с пациентами без исхода ($-1.6 \pm 3.2\%$). Меньшие изменения МСО были ассоциированы с риском развитием осложнений, однако данная ассоциация не была статистически значимой: ОШ = 1.2 (95% ДИ: 0.89 – 1.92, $p = 0.3143$).

Рисунок 25 – Динамика размера зоны МСО по данным МРТ-исследования



В ходе анализа зависимости риска развития ХСН от наличия МСО была выявлена тенденция ($p = 0.0978$) к более высокой частоте ХСН через 1 год после первичного исследования среди пациентов с МСО (52.4%), по сравнению с пациентами, у которых МСО выявлена не была (22.2%) (рисунок 26). Отношение шансов развития ХСН при МСО составило 3.85 (95% ДИ: 1.00 – 17.31). Чувствительность наличия МСО в отношении данного исхода составила 73.3%, специфичность – 58.3%.

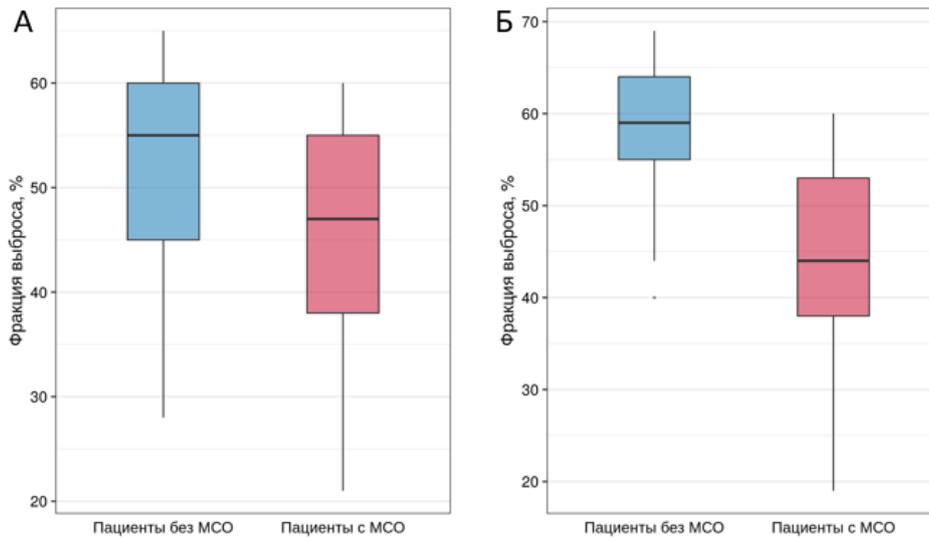
Рисунок 26 – Риск развития ХСН в зависимости от наличия МСО при первичном исследовании.



Несмотря на отсутствие достоверных взаимосвязей с развитием ХСН, пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую фракцию выброса в остром периоде инфаркта ($44.1 \pm 10.6\%$) по сравнению с пациентами без МСО

($52.9 \pm 10.5\%$), $p = 0.0209$ (рисунок 27А). Также пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую фракцию выброса при повторном исследовании через год ($44.8 \pm 11.1\%$) по сравнению с пациентами без МСО ($58.9 \pm 8.0\%$), $p = 0.0004$ (рисунок 27Б).

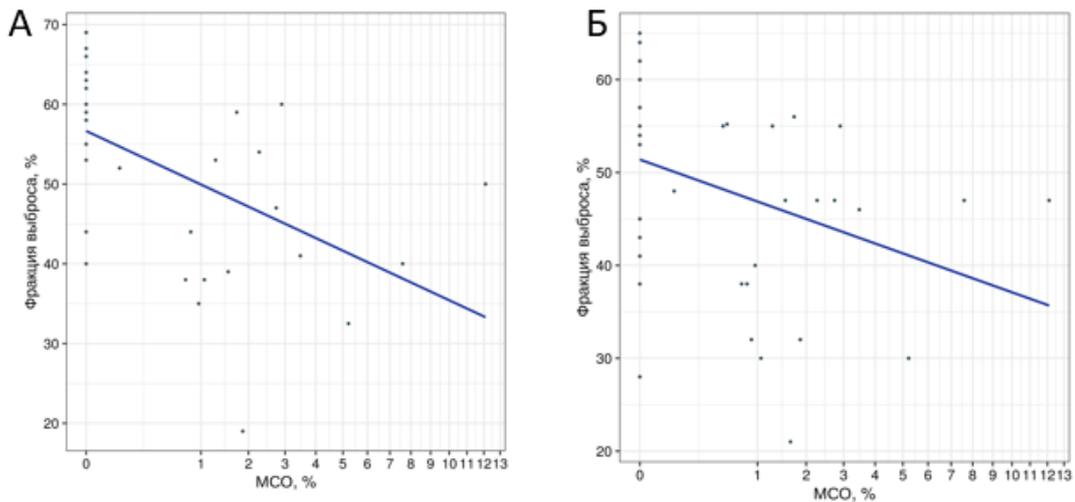
Рисунок 27 – Влияние наличия МСО на величину ФВЛЖ



Примечания: А – Фракция выброса при первичном исследовании в зависимости от наличия МСО. Б – При исследовании через 12 месяцев

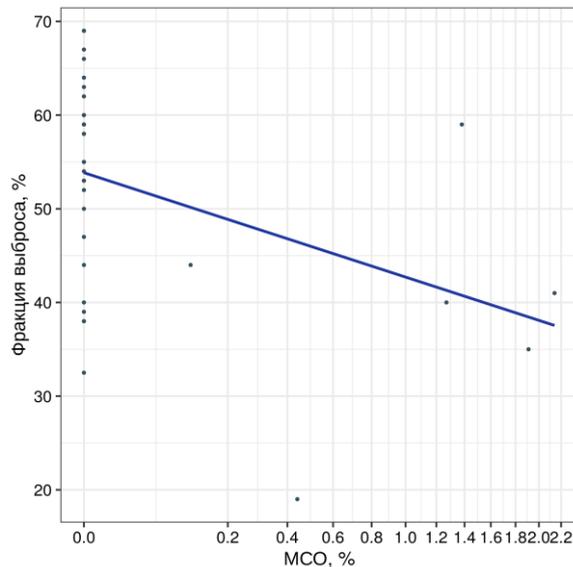
Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией выброса при первичном (рисунок 28А) и повторном (рисунок 28Б) исследовании и размером МСО при первичном исследовании: $\rho = -0.42$ (95% ДИ: $-0.66 - -0.12$, $p = 0.008$) и $\rho = -0.61$ (95% ДИ: $-0.78 - -0.34$, $p = 0.0001$). Также была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией выброса при повторном исследовании и размером МСО при повторном исследовании (рисунок 39): $\rho = -0.40$ (95% ДИ: $-0.65 - -0.07$, $p = 0.0205$).

Рисунок 28 – Корреляционный анализ взаимосвязи ФВ и размера МСО



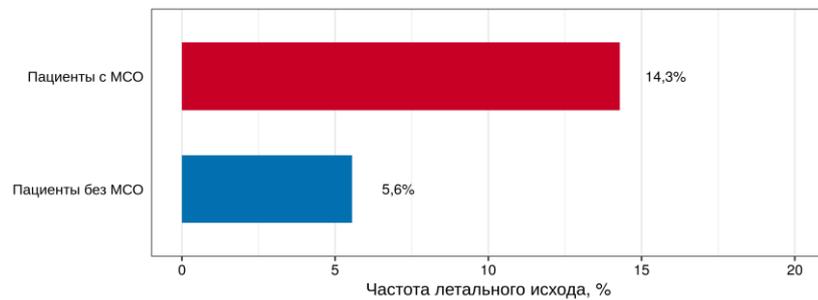
Примечания: А – Взаимосвязь ФВ и размера МСО в остром периоде ИМ. Б - Взаимосвязь ФВ при исследовании через 1 год и размера МСО в остром периоде ИМ.

Рисунок 29 – Корреляционный анализ взаимосвязи ФВ и размера МСО при исследовании через 1 год



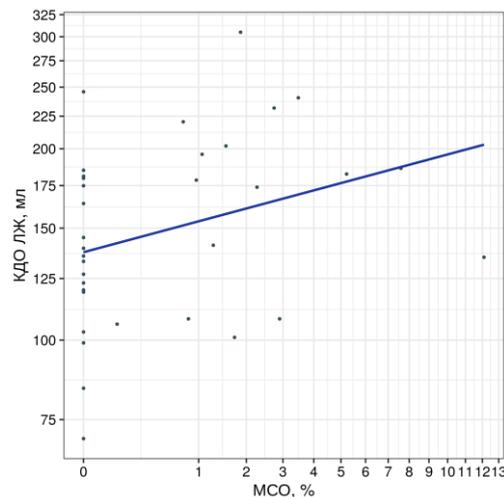
У пациентов с наличием МСО в остром периоде инфаркта наблюдалась несколько более высокая частота развития летального исхода (14.3%) по сравнению с пациентами без МСО (5.6%) (рисунок 30), однако данная ассоциация не была статистически значимой (ОШ = 2.83 (95% ДИ: 0.33 – 60.42), $p = 0.6094$).

Рисунок 30 – Риск развития летального исхода в зависимости от наличия МСО при первичном исследовании.



Достоверных взаимосвязей между наличием МСО и патологическим ремоделированием выявлено не было ($p = 0.7283$). Однако, была выявлена статистически значимая прямая корреляция между размером МСО в остром периоде инфаркта и КДО ЛЖ при обследовании через год (рисунок 41), $\rho = 0.35$ (95% ДИ: 0.02 – 0.62, $p = 0.0409$).

Рисунок 31 – Взаимосвязь КДО ЛЖ при повторном исследовании и МСО при повторном исследовании.

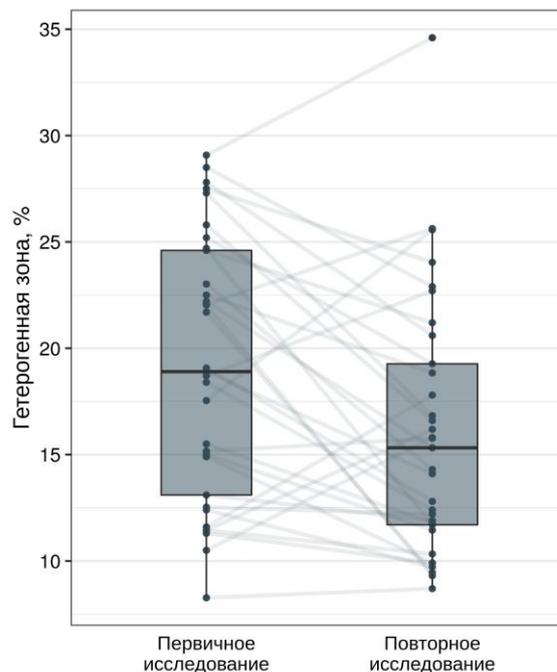


Развитие аневризмы левого желудочка зарегистрировано у 40% пациентов с наличием МСО при первичном исследовании и не зарегистрировано среди пациентов без МСО ($p = 0.0039$).

3.4.3. Взаимосвязь размера гетерогенной зоны и прогноза больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Были проанализированы изменения размера гетерогенной зоны у пациентов в остром периоде ИМ и при исследовании через 12 месяцев. В среднем размер гетерогенной зоны в остром периоде ИМ и по окончании периода наблюдения составлял 19.4% и 16.0% от массы ЛЖ соответственно. Были обнаружены статистически значимые изменения размера гетерогенной зоны ($p = 0.007$): наблюдалось уменьшение гетерогенной зоны на $(-3.0 \pm 5.7\%)$, (рисунок 33).

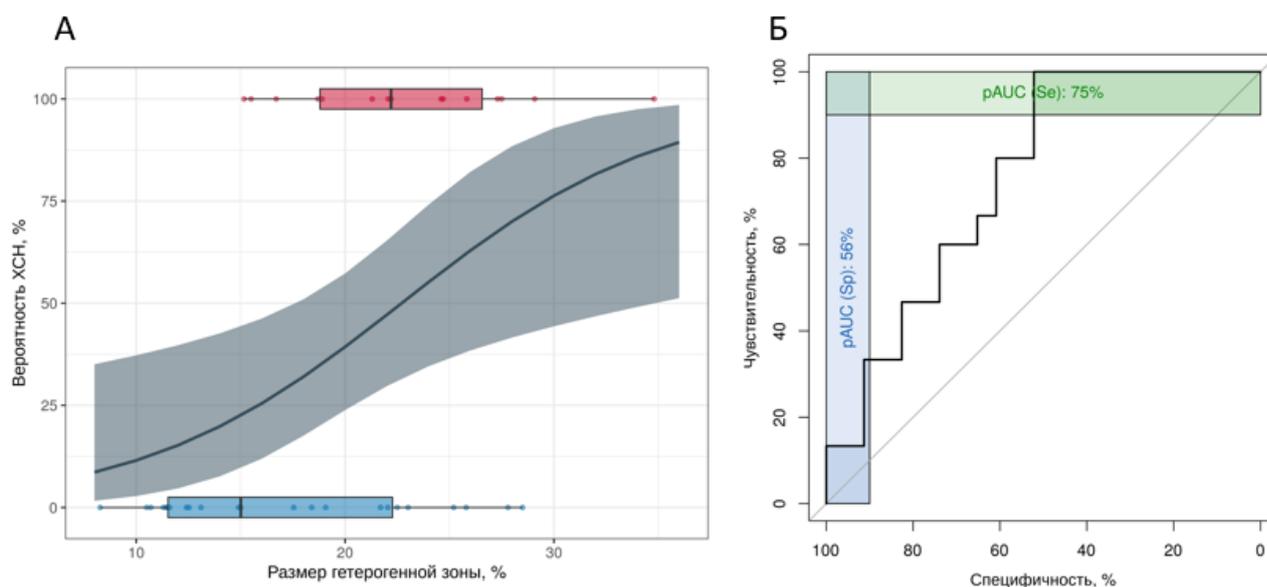
Рисунок 32 – Динамика размера гетерогенной зоны по данным МРТ



У пациентов, достигших комбинированной конечной точки, наблюдалось менее выраженное уменьшением гетерогенной зоны $(-1.4 \pm 6.5\%)$ по сравнению с пациентами без исходов $(-4.5 \pm 4.4\%)$. Меньшие изменения ГЗ также были ассоциированы с риском развитием осложнений, однако ассоциация не была статистически значимой: ОШ = 1.11 (95% ДИ: 0.98 – 1.29, $p = 0.1191$).

Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование характеризовались большим размером гетерогенной зоны при первичном исследовании ($23,0 \pm 5,5\%$) по сравнению с пациентами без ХСН ($17,2 \pm 6,3\%$). Увеличение гетерогенной зоны было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН (рисунок 34А): ОШ = 1.17 (95% ДИ: 1.05 – 1.35, $p = 0.0128$), при этом размер гетерогенной зоны обладал статистически значимой дискриминативной способностью (рисунок 34Б) в отношении развития ХСН: $AUC = 0.75$ (95% ДИ: 0.60 – 0.91, $p=0.0034$). Пороговое значение для объема гетерогенной зоны, определенное с использованием J-статистики Юдена (15.1%) характеризовалось 100.0% чувствительностью и 52.2% (30.6–73.2) специфичностью.

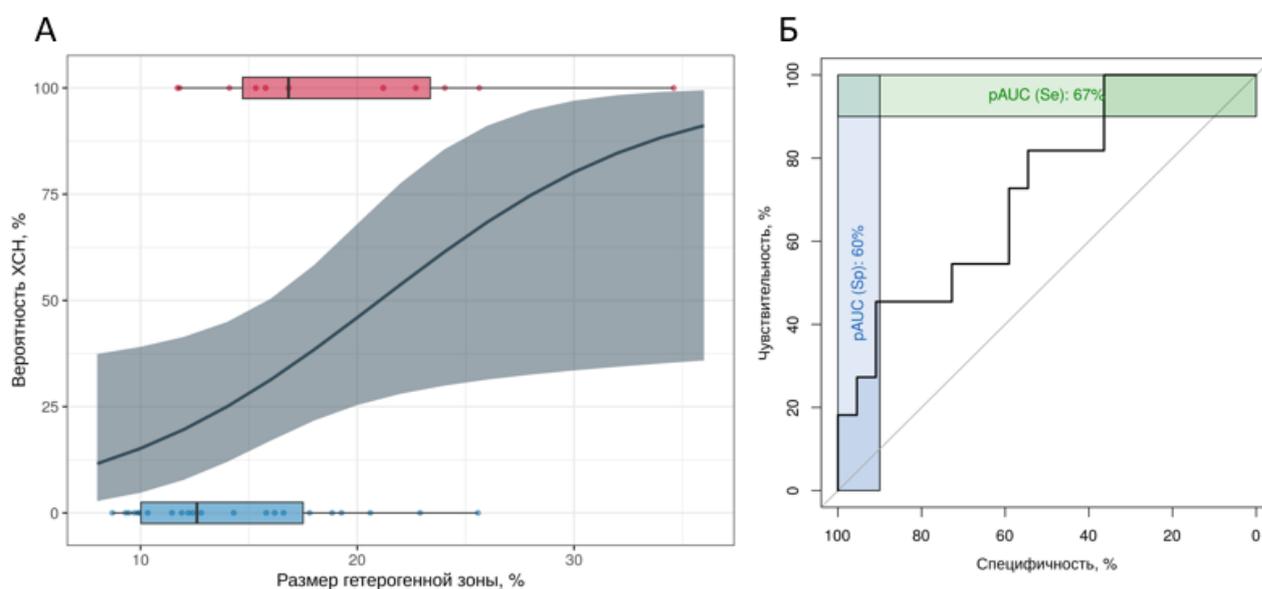
Рисунок 33 – Влияние размера гетерогенной зоны при исследовании через 1 год на вероятность развития ХСН



Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование также имели больший размер гетерогенной зоны при повторном исследовании ($19,4 \pm 7,0\%$) по сравнению с пациентами без ХСН ($14,4 \pm 4,8\%$) (рисунок 35А). Увеличение размера гетерогенной зоны было статистически значимо ассоциировано с риском развития

ХСН (ОШ = 1.17 (95% ДИ: 1.02 – 1.38, $p = 0.0369$); размер гетерогенной зоны обладал статистически значимой дискриминативной способностью (рисунок 34А) в отношении развития ХСН: AUC = 0.72 (95% ДИ: 0.54 – 0.91). Пороговое значение для размера гетерогенной зоны (11.6%) характеризовалось 100.0% чувствительностью и 36.4% специфичностью (рисунок 34Б).

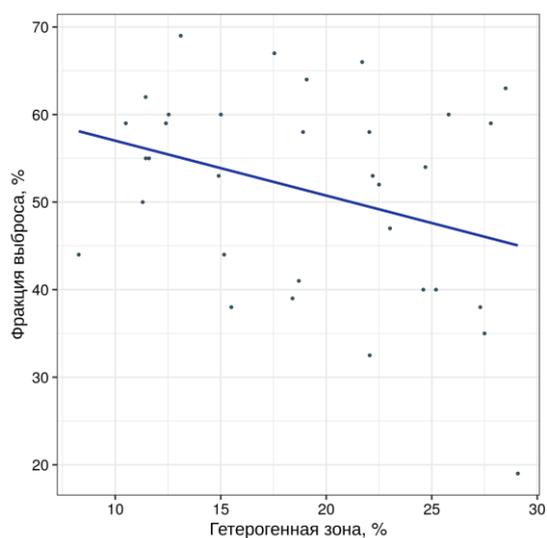
Рисунок 34 – А. Вероятность развития ХСН в зависимости от размера гетерогенной зоны при повторном исследовании. Б – Результаты ROC-анализа.



Примечание: А. Вероятность развития ХСН в зависимости от размера гетерогенной зоны при повторном исследовании. Б – Результаты ROC-анализа.

Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией выброса при первичном (рисунок 35) исследовании и размером гетерогенной зоны при первичном исследовании: $\rho = -0.44$ (95% ДИ: -0.67 – -0.14, $p = 0.0064$). При повторном исследовании фракции выброса ассоциация с размером гетерогенной зоны не была статистически значимой: $\rho = -0.27$ (95% ДИ: -0.56 – 0.08, $p = 0.1235$).

Рисунок 35 – Взаимосвязь ФВ при исследовании через 1 год и размером гетерогенной зоны в остром периоде ИМ.



Пациенты, у которых развился летальный исход в течение 1 года после включения в исследование, имели несколько больший размер гетерогенной зоны ($24.7 \pm 7.7\%$) по сравнению с пациентами, пережившими 1-летний период ($18.8 \pm 6.3\%$). Однако, увеличение гетерогенной зоны в остром периоде ИМ не было статистически значимо ассоциировано с риском летального исхода: ОШ = 1.16 (95% ДИ: 0.98 – 1.46, $p = 0.1154$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Параметры повреждения миокарда желудочков в зависимости от клинических особенностей пациентов

В нашем исследовании проводилась количественная оценка неблагоприятных характеристик инфаркта по данным МРТ (размера ИМ, МСО, ГЗ) в зависимости от клиничко-анамнестических характеристик пациентов (пола, возраста, наличия в анамнезе АГ, СД2, курения, ожирения), ряда лабораторных показателей в острый период заболевания и через 12 месяцев (уровни СРБ, ВNP) и факторов, связанных с пЧКВ (время реперфузионной терапии, локализации ИСА и ее проходимости). Не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между клиничко-анамнестическими характеристиками пациентов и размером ИМ, что во многом согласуется с результатами проводившихся ранее исследований. Так, в предыдущих работах тоже не было выявлено зависимости между полом, возрастом пациентов и размером инфаркта по данным МРТ [114]. В другом крупном исследовании среди 830 реваскуляризированных пациентов с ОИМпST не было выявлено взаимосвязи между размером ИМ и курением [115]. Однако, в исследовании Окуа и соавт., при проведении МРТ сердца в остром периоде ОИМпST и через 4 недели было отмечено менее выраженное уменьшение размера ИМ у курящих пациентов ($7.6 \pm 6.6\%$) по сравнению с некурящими ($12.5 \pm 7.0\%$), $p < 0.001$ [116]. В нашем исследовании при оценке размера ИМ через 12 месяцев, статистически значимой связи между курением и динамикой размера ИМ выявлено не было.

Артериальная гипертония также является известным фактором риска развития ССЗ. Однако, по данным мета-анализа 7 рандомизированных исследований пациентов с ИМпST с взаимосвязи между размером ОИМ по данным МРТ, и наличием АГ выявлено не было [117].

Наиболее значимым фактором, влиявшим на уменьшение размера ИМ по данным литературы, является наличие СД2. Несколько клинических исследований

показали увеличение размера ИМ по данным ОФЭКТ на 30-70% по сравнению с пациентами без СД2 [118, 119]. В других исследованиях с МРТ сердца достоверная взаимосвязь СД2 с увеличением размера ИМ отмечалась только у инсулинзависимых пациентов [114]. В нашем исследовании статистически значимой взаимосвязи между наличием СД2 в анамнезе и увеличением размера ИМ выявлено не было. С одной стороны, все пациенты получали пероральную гипогликемическую терапию (за исключением гипергликемии в течение первых суток после ОИМ). С другой стороны, вероятно, для выявления достоверных взаимосвязей необходима большая численность исследуемой группы.

Фактором риска в отношении развития ССЗ является ожирение (ИМТ > 30кг/м²). Так, риск смерти, инфаркта миокарда, развития сердечной недостаточности у пациентов с ожирением выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ [120, 121]. В то же время пациенты с ожирением имеют лучший прогноз течения сердечной недостаточности [122, 123] и благоприятных результатов реваскуляризации миокарда [124, 125]. В исследовании Pingitore и соавт., «парадокс ожирения» был отмечен и в отношении размера ИМ по данным МРТ среди пациентов с перенесенным Q-образующим ИМ [114]. У данной категории пациентов отмечался меньший размер ИМ по сравнению с группой с нормальным ИМТ, менее выраженное увеличение объемов камер сердца и большие значения ФВЛЖ. Патофизиологические механизмы этого феномена до конца не изучены. Ранее было показано, что у пациентов с ожирением слабее проявляется нейроэндокринная активация: во время проведения тредмил-теста у них отмечались более низкие плазменные концентрации адреналина и ренина [126], что возможно предупреждает увеличение зоны поражения при манифестации ОИМ. Также известно, что жировая ткань имеет способность продуцировать растворимые рецепторы к ФНО- α [127], которые могут нейтрализовать негативное воздействие данного провоспалительного цитокина. Однако, эти данные требуют подтверждения в более крупных исследованиях. В нашем исследовании отмечалась

небольшая тенденция к уменьшению размера ИМ в группе пациентов с ожирением, однако, отличия не были статистически значимыми (14.9 ± 10.0 vs 17.2 ± 11.8 , $p=0.78$).

При анализе взаимосвязи клинико-анамнестических факторов пациента и развития МСО, статистически достоверная взаимосвязь отмечалась только для СД2 (ОР 1.9 ДИ 1.1 – 3.26, $p=0.012$). В настоящее время в литературе нет данных в отношении взаимосвязи СД2 и наличия очагов МСО, а также их размера. Однако, в работе Ota и соавт., была отмечена достоверная взаимосвязь между гипергликемией в остром периоде ИМпСТ и выявлением очагов МСО по данным МРТ на 7-е сутки ОИМ. Уровень гликемии более 190 мг/дл (10.5 ммоль/л) был определен как пороговый в отношении риска развития МСО [128]. Также в исследовании Wu и соавт. уровень глюкозы крови натощак был определен как независимый предиктор развития МСО среди реваскуляризированных пациентов с ОИМпСТ [129]. В настоящее время предполагается несколько патофизиологических механизмов развития МСО на фоне гипергликемии. По данным цитологических исследований высокий стрессовый уровень глюкозы вызывал апоптоз клеток эндотелия коронального микрососудистого русла у крыс [130, 131]. По данным Z.Qiu и соавт. гипергликемия вызывала оксидативный стресс и повышенную продукцию провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах [132]. Имеются данные о влиянии гипергликемии на выработку эндотелина-1, который вызывает вазоконстрикцию микрососудистого русла [133].

В предыдущих работах также не было выявлено взаимосвязи развития МСО с полом [134], возрастом [135] и наличием АГ [117]. В мета-анализе 7 рандомизированных исследований пациентов с ОИМпСТ риска развития МСО был несколько больше у молодых пациентов, однако после учета в статистическом анализе таких показателей как локализация ИМ и наличие коморбидной патологии, данная взаимосвязь утратила статистическую значимость [135]. В отношении ожирения и рисков развития МСО, а также размера ее очагов в настоящее время данных нет, однако, в клинических исследованиях описана связь между ожирением и дисфункцией микрососудистого русла, определявшейся с помощью капиллярного

кожного теста, и микроангиопатиями [136]. В нашем исследовании, напротив, имелась тенденция к увеличению риска появления очагов МСО при наличии ожирения и тенденция к увеличению ее размеров ($0.7 \pm 2.9\%$ vs $1.7 \pm 1.1\%$ у пациентов без ожирения), однако эти взаимосвязи не были статистически достоверными ($p=0.48$). Какой из факторов у пациентов с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ играет наиболее значимую роль: «парадокс ожирения» или исходное наличие микроангиопатий – остается открытым вопросом и требует проведения специальных исследований.

Курение, путем индуцирования эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции, механизмов тромбообразования и хронического системного воспаления [137, 138, 139], создает патофизиологические предпосылки к развитию очагов МСО. В исследовании и Naig соавт. [140], включавшем 324 реваскуляризированных пациентов с ОИМпST, курение оказалось независимым предиктором развития МСО, но при добавлении в анализ размера ИМ, различия теряли статистическую значимость. Однако, в данном исследовании активный статус курения был определен как независимый предиктор развития интрамиокардиального кровоизлияния, которое является крайней формой МСО [70]. По-видимому, отсутствие достоверных взаимосвязей между курением и МСО в нашем исследовании можно объяснить небольшим числом включенных в исследование пациентов.

Еще одним фактором риска появления очагов МСО, по данным исследования Ndrepera и соавт., являлось увеличение объема некроза миокарда [141]. Наше исследование подтвердило эти результаты. Нами была выявлена прямая зависимость между увеличением размера ИМ и риском развития МСО: риск возникновения данного феномена возрастал при увеличении размера ИМ более 18.8% от массы миокарда левого желудочка.

В настоящее время в литературе нет данных о факторах риска увеличения размера гетерогенной зоны. По результатам нашего исследования была выявлена достоверная корреляционная связь между увеличением размера гетерогенной зоны

и возрастом пациентов. Вероятно, это связано с возрастными дегенеративными процессами в миокарде с появлением участков фиброза [142], которые приводят большей неоднородности миокарда. В нашем исследовании величина ГЗ была несколько выше у пациентов женского пола ($20.5 \pm 6.4\%$ vs $19.1 \pm 6.7\%$ у мужчин). У пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ размер ГЗ практически не отличался в остром периоде ИМ и был несколько больше при исследовании через 12 месяцев $15.0 \pm 4.2\%$ vs $17.8 \pm 8.3\%$ соответственно. Размер ГЗ также был несколько больше у курящих пациентов (19.7 ± 7.1 vs 19.0 ± 5.7). Однако, все эти различия были статистически незначимы.

4.2. Особенности характеристик инфаркта по данным МРТ, связанные с временем проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства и состоянием инфаркт-связанной артерии

В настоящее время наиболее значимым фактором, влияющим на изменение размера ИМ и МСО считается время от начала симптомов до проведения реперфузионной терапии. Предиктором большой зоны некроза является сохранение элевации сегмента ST более 50% от исходного уровня после проведения пЧКВ [143]. В экспериментальных исследованиях Reimer and Jennings показали, что примерно 50% миокарда в зоне ишемии подвергаются некрозу к 40-й минуте окклюзии коронарной артерии, 1/3 миокарда сохраняет жизнеспособность в течение 3ч [144]. Процесс распространения некроза миокарда в зоне ишемии практически завершается к 6ч после окклюзии коронарной артерии. Соответственно, после этого времени потенциал к сохранению жизнеспособности миокарда минимален или отсутствует [145]. Преимущества от проведения реперфузионной терапии в более поздние сроки, согласно "гипотезе открытой артерии" уже не связаны с увеличением жизнеспособности миокарда в бассейне окклюзированной артерии, а в большей степени направлены на замедление процессов постинфарктного ремоделирования ЛЖ [146]. Большое количество рандомизированных исследований показали значительное снижение смертности у

пациентов, у которых была достигнута оптимальная реперфузия (TIMI III) в течение 90 мин после начала клинических симптомов [147, 148]. В связи с этим Европейское и Американское кардиологические сообщества рекомендуют проведение ЧКВ как можно раньше после первого контакта пациента с медицинским работником [149, 150].

В нашем исследовании время проведения пЧКВ более 3ч ожидаемо приводило к увеличению как размера ИМ, так и размера МСО. Достоверных ассоциаций между временем проведения реперфузионной терапии и размером гетерогенной зоны выявлено не было.

Большинство исследований расценивают пациентов с ИМпСТ как однородную группу несмотря на то, что до 37% случаев на исходной КАГ ИСА проходима, и может быть представлена стенозом коронарной артерии с осложненной атеросклеротической бляшкой и неокклюзирующим тромбозом [151]. К настоящему времени накоплено достаточно данных в отношении того, что у пациентов с проходимой ИСА лучше прогноз заболевания [152]. Исходная проходимость ИСА на уровне TIMI 2-3 связана с меньшим размером ИМ, меньшей вероятностью развития СН и более низкой смертностью. В этом случае даже при отсутствии реваскуляризации в первые 2 часа может не произойти трансмуральное распространение некроза. В нашем исследовании размер ИМ был меньше в подгруппе, где ангиографически состояние ИСА расценивалось как неполная окклюзия как в остром периоде ИМ, так и ожидаемо при исследовании через год. В оцениваемой группе у 29 человек (43,6%) отмечалось отсутствие полной окклюзии ИСА по данным КАГ и только у 7 из них (24%) отмечались признаки спонтанной реперфузии на ЭКГ (снижение элеваций сегмента ST $\geq 50\%$ от исходных). Ранее, в исследовании Ł.А. Małek и соавт., было показано, что ИСА с сохраненным кровотоком (TIMI 2-3) на ангиограммах до ЧКВ ассоциировалась с меньшей величиной трансмурального распространения некроза. Даже спустя 6-12ч после начала симптомов трансмуральное распространение зоны некроза $>75\%$

толщины миокарда по данным МРТ с контрастированием) отмечалось лишь у 1\3 пациентов с исходно проходимой ИСА [151].

В предыдущих исследованиях поражение ПНА и увеличение времени реперфузионной терапии более 60 мин от начала симптомов ассоциировались с увеличением размера ИМ [153] и риском развития МСО [154]. В нашем исследовании отмечалась достоверная связь между передней локализацией ИМ и его размером. Однако, отсутствовали статистически достоверные взаимосвязи между поражением ПНА, временем проведения реперфузионной терапии, и риском развития МСО. Это может быть связано как с небольшим размером группы, так и большим числом неполных окклюзий коронарных артерий по данным КАГ до проведения пЧКВ. Однако, риск развития МСО значимо увеличивался у пациентов с полной окклюзией ИСА как при первичном, так и при повторном исследовании, при этом статистически значимых различий в отношении размера гетерогенной зоны между группами пациентов с неполной и полной окклюзией ИСА выявлено не было.

4.3. Взаимосвязь лабораторных показателей и характеристик инфаркта миокарда по данным МРТ сердца с контрастированием

BNP относится к сердечным нейрогомонам, секретируется кардиомиоцитами ЛЖ в ответ на увеличение напряжения его стенок вследствие перегрузки объемом или давлением. Его плазменная концентрация отражает степень дисфункции ЛЖ и является важным прогностическим фактором у больных с острым коронарным синдромом и хронической сердечной недостаточностью [155]. В предыдущих работах, в которых изучали уровень NT-pro-BNP, уже выявлялись достоверные корреляционные связи уровня NT-pro-BNP и размера ИМ по данным МРТ с контрастированием [156]. В нашем исследовании концентрация BNP в остром периоде ИМ была статистически значимо ассоциирована как с размером острого ИМ, так и с размером рубца.

Увеличение концентрации BNP коррелировало с увеличением размеров МСО как в острый период ($\rho=0.2$), так и через 12 месяцев, однако взаимосвязи были статистически недостоверны ($p>0.05$).

Концентрация BNP, которую измеряли в течение первых трех дней после ИМ, статистически значимо коррелировала с размером гетерогенной зоны (как в остром периоде, так и при исследовании через год. В настоящее время отсутствуют данные о взаимосвязи BNP либо NT-pro-BNP и гетерогенной зоной. Вероятно, патофизиология данной взаимосвязи сходна с ассоциацией данного маркера и размера ИМ. Так как гетерогенная зона также является формой повреждения миокарда. Однако, данная взаимосвязь требует проведения дальнейших исследований.

По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований воспаление играет существенную роль в процессах атеротромбоза [157, 158]. Несмотря на низкую специфичность, С-РБ остается независимым предиктором развития повторных ИМ, ОНМК, периферического атеросклероза, сердечно-сосудистой смертности [159] и предиктором рецидивов ФП после успешной электрической кардиоверсии [160]. Роль воспаления в развитии желудочковых аритмий – вопрос, изученный недостаточно. Однако, в исследовании Blanguy и соавт., на примере 121 пациента с перенесенным ИМ была показана связь СРБ и развития желудочковой тахикардии [161]. Также по данным Shehab и соавт., повышение С-РБ ассоциировалось с риском ВСС среди пациентов с ХСН и низкой ФВ. В нашем исследовании уровень С-РБ при первичном поступлении пациентов был статистически значимо ассоциирован с размером гетерогенной зоны в остром периоде ИМ, что может свидетельствовать о еще более тесной связи процессов воспаления и возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

4.4. Роль размера инфаркта в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

МРТ сердца с контрастированием является золотым стандартом в оценке размера ИМ [162]. В ряде исследований было показано, что размер ИМпST в течение первого года в среднем имеет тенденцию к значительному уменьшению (по различным данным от 24 до 31% [163, 164]. В исследовании Rosengau и соавт., эта динамика была наиболее выраженной в течение первых 4-х месяцев после инфаркта с последующим менее выраженным уменьшением в течение 10 месяцев [164]. В нашем исследовании средний размер острого инфаркта в когорте пациентов составляли 11.2% и 9.3% в остром периоде и через год соответственно. В течение года отмечалось уменьшение размера ИМ на $0.8\% \pm 5.2\%$. Данное различие не являлось статистически значимым, что вероятно связано небольшой выборкой. Также вероятно, такая невыраженная динамика размера инфаркта могла быть связана с высокой долей пациентов с МСО, что могло повлиять на снижение интенсивности репаративных процессов в миокарде. Также небольшая средняя тенденция к небольшому уменьшению размера ИМ была также обусловлена высокой межиндивидуальной вариабельностью этого параметра как в сторону уменьшения в течение 12 месяцев, так и в сторону увеличения. Так, увеличение размера ИМ отмечалось в 27% случаев. У данной категории больных чаще отмечалась тенденция к развитию неблагоприятных событий ($p=0.058$).

В настоящее время известно, что увеличение размера ИМ в когорте пациентов с острым ИМпST на каждые 5% приводит увеличению частоты госпитализации по поводу СН и смерти от всех причин на 20% [172]. В нашем исследовании у пациентов, у которых отмечалось развитие ХСН через год, размер инфаркта был больше как в остром периоде, так и при исследовании через 12 месяцев по сравнению с пациентами без ХСН. Также отмечалась заметная обратная корреляция между ФВ и размером ИМ как в остром периоде, так и при исследовании через год.

Размер острого ИМ, который прогностически ассоциировался с развитием ХСН через год, был определен как 11.2% и более (чувствительность 93.3%, специфичность 75.0%). В других исследованиях отмечался более выраженный размер ИМ (29.1%), который ассоциировался с госпитализациями по поводу декомпенсации СН. Однако, в нашем исследовании проявления ХСН не соответствовали стадии декомпенсации и у большинства пациентов расценивались как умеренные, на уровне 2 функционального класса. Таким образом, размер острого ИМ более 11.2% может иметь прогностическую ценность в отношении начального развития ХСН через год после ИМ. Закономерным следствием увеличения области поражения миокарда и увеличения размера инфаркта является уменьшение ФВ. По данным Pride и соавт., при увеличении размера ИМ на каждые 5% отмечалось снижение ФВ на 6,1%. Такая закономерность была характерна только при большом поражении, где размер ИМ составлял $\geq 15\%$ [165]. В нашем исследовании между этими параметрами отмечалась статистически значимая отрицательная корреляционная связь как в остром периоде ИМ ($\rho -0.69$; $p < 0.0001$), так и при оценке через год ($\rho -0.68$; $p < 0.0001$), расцениваемая по шкале Чеддока как заметная.

МРТ сердца является референсным методом оценки объемов камер сердца [166]. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между размером ИМ и увеличением КДО, достигающим критериев патологического ремоделирования (увеличение КДО более чем на 13% от исходного значения) [38], возможно, было связано с небольшим числом участников исследования. Однако значения КДО ЛЖ, которые оценивались как в остром периоде ИМ, так и через год, достоверно коррелировали с размером острого инфаркта и размером рубца. В ряде предыдущих исследований с использованием как ОФЭТ КТ, так и МРТ сердца была показана линейная зависимость между объемами камер сердца и размером поражения миокарда [167,168, 169, 170].

Размер инфаркта является независимым предиктором смерти [171]. Метаанализ Stone и соавт., включавший данные 10 рандомизированных

исследований с участием 2632 пациентов с ИМпST и пЧКВ, показал, что размер ИМ был связан со смертью от всех причин, развитием повторного ИМ и госпитализациями по поводу декомпенсации СН в течение года (28.3%, 21.7%, 29.1% от массы ЛЖ соответственно) [172].

В нашем исследовании в течение периода наблюдения умерло 4 пациента (10.2%). Из них 1 случай внезапной сердечной смерти и 3 случая летальных исходов, связанных с тяжелым течением\последствиями COVID 19. У пациентов, у которых отмечался летальный исход в течение года (смертность от всех причин) размер инфаркта был значительно больше и составлял 24% от массы левого желудочка (чувствительность 100.0%, специфичность 88.6%). Это согласуется с результатами других исследований. Так, в работе Stone и соавт., размер инфаркта, также ассоциировавшийся со смертностью от всех причин, составлял 28.3% [172].

4.5. Роль микрососудистой обструкции в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

В проводившихся исследованиях МСО показала себя как более значимый предиктор неблагоприятных исходов (смерть от всех причин, госпитализации по поводу декомпенсации СН) по сравнению с размером ИМ [66].

Согласно данным нашего исследования среди пациентов с МСО отмечалась тенденция к развитию ХСН и увеличению частоты развития летальных исходов, однако, эти ассоциации не были статистически достоверными. Также по результатам нашего исследования, несмотря на отсутствие достоверных взаимосвязей с развитием ХСН, пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую фракцию выброса в как в остром периоде инфаркта, так и при исследовании через год по сравнению с пациентами без МСО. Более того, отмечалась обратная корреляционная взаимосвязь между размером МСО и ФВЛЖ. Эта связь распространялась как на результаты первичного обследования, так и на результаты обследования пациентов через год: при увеличении размера МСО в остром периоде инфаркта отмечалось снижение ФВ как в остром периоде ИМ, так

и по истечении годового периода наблюдения. В случае сохранения очагов МСО в течение года, между ее размером и ФВ также отмечалась статистически значимая корреляционная связь ($\rho = -0.40$, $p = 0.02$).

Согласно данным исследований, МСО является независимым предиктором патологического ремоделирования (ПР), даже более сильным, чем размер инфаркта [67, 173, 174].

В работах различных авторов используются разные определения понятия ПР. Так во многих исследованиях ПР определяется как увеличение объемов камер сердца [173] либо как увеличение индекса КДО ЛЖ на 20% по сравнению с исходными по данным эхокардиографического исследования [175, 176]. В исследовании Carrick и соавт., [177] посвященном патофизиологии ПР у пациентов с ИМпСТ, ПР определялось как увеличение КДО ЛЖ на 20% по сравнению с исходным, по данным МРТ сердца [67]. В нашем исследовании использовались критерии ПР, разработанные Bulluck и соавт., В данной работе оценивались объемы камер сердца по данным МРТ у реваскуляризированных пациентов с ОИМпСТ в остром периоде (4 ± 2 дня) и через 5 ± 2 месяцев. По результатам исследования увеличение КДО по данным МРТ на 12% ассоциировалось с ухудшением сократительной способности и снижением ФВЛЖ $< 50\%$ [38].

В нашем исследовании достоверных взаимосвязей между наличием МСО и ПР в соответствии с вышеуказанными определениями выявлено не было ($p = 0.7283$). Однако, была выявлена статистически значимая прямая корреляция между размером МСО в остром периоде инфаркта и КДО ЛЖ при обследовании через год (рисунок 38), $\rho = 0.35$ (95% ДИ: 0.02 – 0.62, $p = 0.04$).

4.6. Микрососудистая обструкция как фактор риска формирования аневризмы левого желудочка

В настоящее время, благодаря широкому использованию реперфузионной терапии, частота возникновения постинфарктных аневризм заметно снизилась (с

30-35% до, по различным данным, 0.2-5%). Однако формирование аневризмы остается серьезным осложнением инфаркта. У пациентов с аневризмой ЛЖ чаще встречаются желудочковые аритмии, остановка сердца, ОСН, кардиогенный шок, тромбы в полости ЛЖ. Прогноз заболевания находится в тесной связи с размером аневризмы и связанных с ней клинических проявлений. По данным Mourdjinis и соавт., пятилетняя смертность среди пациентов с крупными аневризмами ЛЖ составила 50% [178]. Основными известными факторами риска формирования аневризм на сегодняшний день являются полная окклюзия преимущественно ПНА и неоптимальная реваскуляризация. Также по результатам 17-летнего наблюдения (регистр HCUP-NIH) развитие этого осложнения чаще наблюдалось у женщин с наличием коморбидной патологии. В нашем исследовании у 8 из 39 пациентов (20%) отмечалось развитие аневризмы ЛЖ. Все они имели верхушечную локализацию вследствие окклюзии ПНА. У пациентов без МСО в нашем исследовании развития аневризмы ЛЖ не отмечалось и было зарегистрировано у 40% пациентов с наличием МСО, выявленной при исследовании в остром периоде ИМ ($p=0.0039$). МСО является показателем более глубокого трансмурального поражения миокарда. По данным Lima и соавт., наличие МСО у пациента с острым ИМ коррелирует с глубиной повреждения миокарда и соответственно с худшими показателями сердечной функции в остром периоде [179]. В работе Wu и соавт., помимо взаимосвязи наличия МСО и увеличения объемов камер сердца, была показана связь наличия МСО с истончением миокарда в зоне поражения [173]. Таким образом, имеются патофизиологические предпосылки к формированию постинфарктной аневризмы. Кроме нашего исследования, нет доступных литературных данных, показывающих напрямую взаимосвязь наличия МСО и формирования аневризмы ЛЖ. Для этого требуется проведение более крупных исследований.

4.7. Роль гетерогенной зоны в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Гетерогенная зона является пограничной областью между зоной некроза\постинфарктного фиброза и интактного миокарда. В связи с неоднородностью состава (некротизированные, оглушенные, интактные кардиомиоциты, фибробласты) ГЗ создает благоприятные условия для образования путей re-entry и развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Нами были проанализированы изменения размера гетерогенной зоны у пациентов в остром периоде ИМ и при исследовании через 12 месяцев. В среднем размер гетерогенной зоны в остром периоде ИМ и по окончании периода наблюдения составлял 19.4% и 16.0% от массы ЛЖ соответственно. Были обнаружены статистически значимые изменения размера гетерогенной зоны ($p = 0.007$): наблюдалось уменьшение гетерогенной зоны на $-3.0 \pm 5.7\%$. Пациенты, у которых отмечались неблагоприятные события и летальный исход имели тенденцию к большему размеру ГЗ и менее выраженному ее уменьшению в течение года (в случае развития комбинированной конечной точки), однако ассоциация не была статистически значимой ($p=0.1191$). В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между размером ГЗ и наличием желудочковых аритмий по данным ХмЭКГ. Возможно, данные результаты связаны с небольшим числом включенных в исследование пациентов.

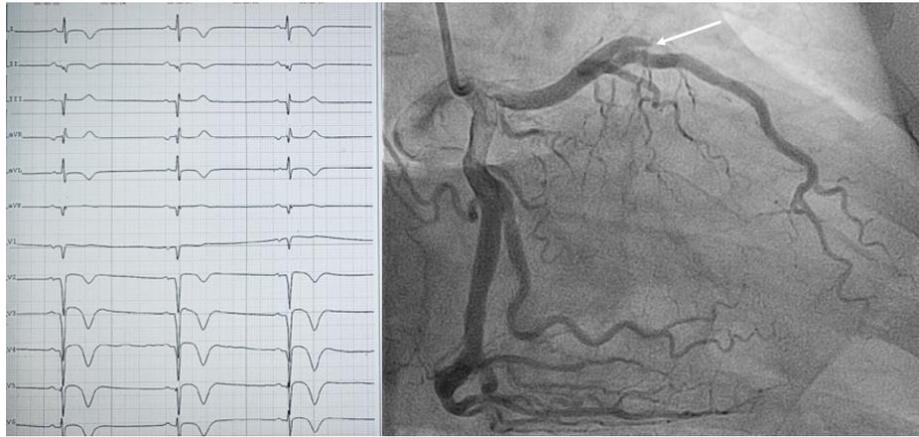
Увеличение размера ГЗ в остром периоде ИМ было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН (ОШ = 1.17, 95% ДИ: 1.05 – 1.35, $p = 0.0128$), при этом размер гетерогенной зоны 15.1% являлся диискриминативной величиной для риска развития ХСН характеризовался 100.0% чувствительностью и 52.2% специфичностью. Данная тенденция была характерна и для величины ГЗ через год после перенесенного ИМ. Значения размера ГЗ через 12 месяцев после перенесенного ИМ 11.6% было ассоциировано с риском развития ХСН и характеризовалось 100.0% чувствительностью и 36.4% специфичностью. Также была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией

выброса ЛЖ и размером гетерогенной зоны, которые оценивались в острый период ИМ. При исследовании через год статистически значимых взаимосвязей между этими параметрами выявлено не было. Ранее в литературных источниках ГЗ рассматривалась только как фактор, определяющий развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий и фактор риска внезапной сердечной смерти. Роль гетерогенной зоны в процессах регенерации миокарда, постинфарктного ремоделирования, развития ее вклад в развитие ХСН в настоящее время не изучены. Возможно, неоднородность состава ГЗ, сочетание участков интактной и нежизнеспособной ткани могут обуславливать включение ГЗ в зону контрактильной дисфункции, таким образом ГЗ может завышать зону поражения миокарда, однако, подтверждение этой гипотезы требует проведения дальнейших исследований.

4.7. Клинический пример 1

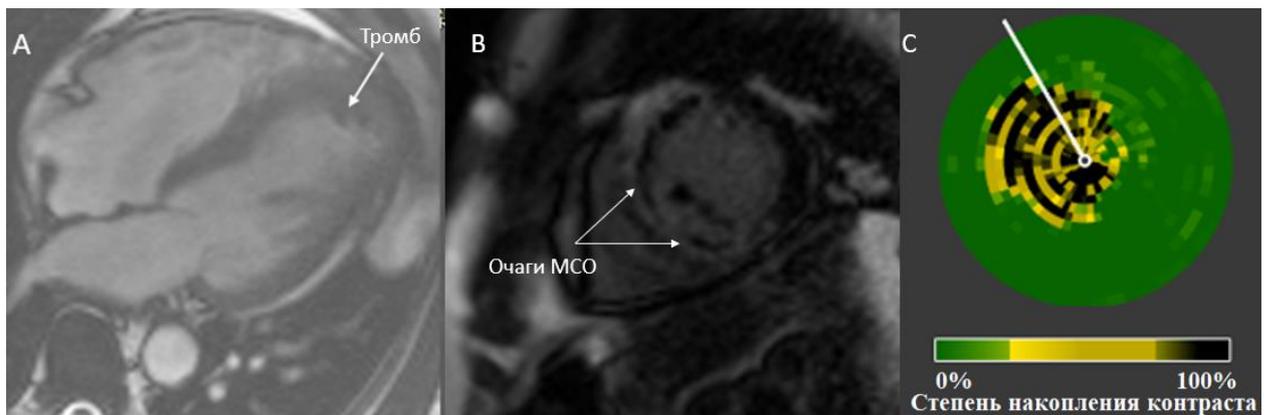
Пациент В., 64 поступил с жалобами на боли за грудиной длительностью около 8ч. На ЭКГ при поступлении признаки очагового инфаркта миокарда передней локализации. Пациенту в экстренном порядке выполнена КАГ, выявлена тромботическая окклюзия передней нисходящей артерии в проксимальном сегменте. Выполнена реканализация окклюзии, баллонная ангиопластика со стентированием ПНА 1 стентом с лекарственным покрытием. На 4-е сутки выполнено МРТ сердца с контрастированием, показавшее наличие острого ишемического повреждения миокарда с формированием аневризмы верхушки левого желудочка с образованием полостного тромба. В фазу отсроченного контрастирования визуализировалась обширная зона микрососудистой обструкции. При проведении исследования через год отмечается расширение зоны необратимого повреждения миокарда, растворение тромба верхушки ЛЖ, исчезновение участков МСО.

Рисунок 36 – ЭКГ при поступлении и данные КАГ больного В.



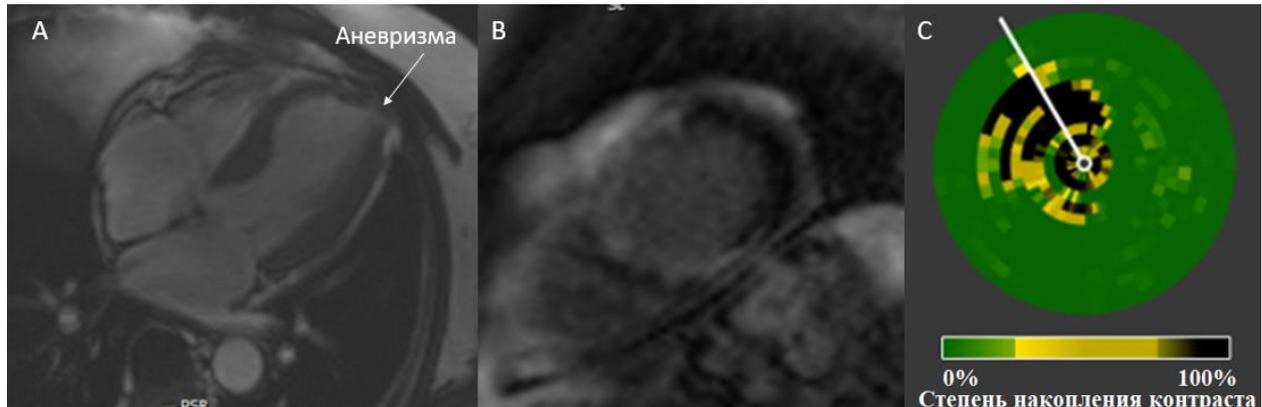
Примечания: стрелкой отмечена тромботическая окклюзия ПНА.

Рисунок 37 – Данные МРТ с контрастированием и тканевой анализ томограмм больного В.



Примечания: А – Кино МРТ. Стрелкой отмечен тромб в области верхушки ЛЖ. В – МРТ, короткая ось ЛЖ, отсроченное контрастирование. Стрелками отмечены очаги МСО. С - Диаграмма трансмурального распространения некроза в остром периоде ИМ (черный, темно-коричневый цвета соответствуют зонам необратимого повреждения миокарда).

Рисунок 38 – Данные МРТ с контрастированием больного В через 1 год после ИМ



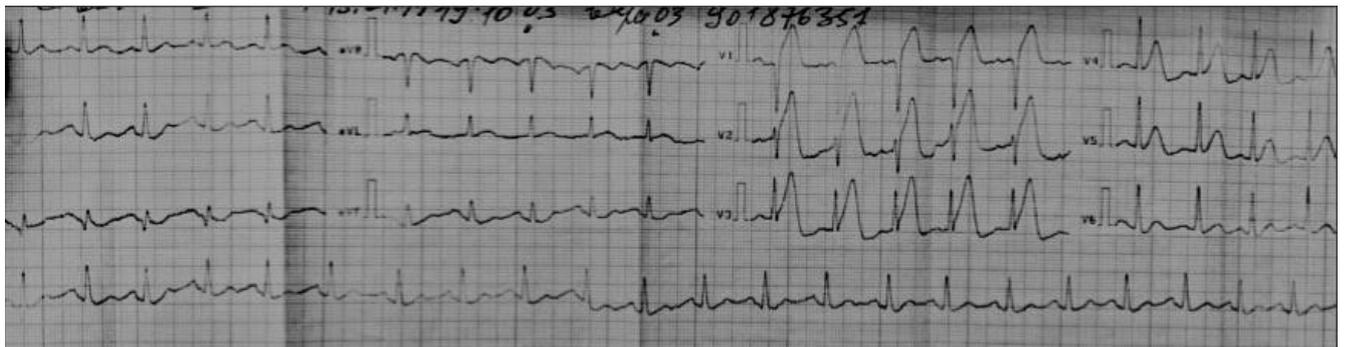
Примечания: А – Кино МРТ. Стрелкой отмечена аневризма верхушки ЛЖ. В – МРТ, короткая ось ЛЖ, отсроченное контрастирование. Резорбция очагов МСО. С - Диаграмма трансмурального распространения некроза через 1 год после ИМ (расширение зоны необратимого повреждения миокарда).

Данный клинический случай отражает взаимосвязь наличия МСО и формирования аневризмы ЛЖ.

4.8. Клинический пример 2

Пациент К., 56 лет поступил в связи с впервые развившейся болью за грудиной с иррадиацией в левое плечо через 2,5 часа от начала симптомов. На ЭКГ при поступлении элевации сегмента ST до 8мм от точки j в отведениях V1-V4.

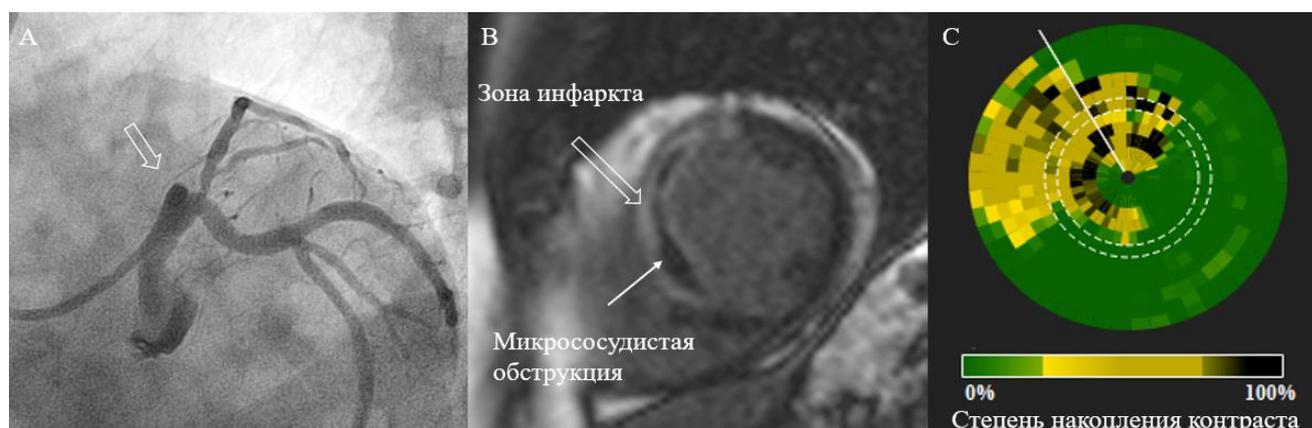
Рисунок 39 – ЭКГ больного К. при поступлении.



По данным экстренной КАГ – тромботическая окклюзия ПНА в проксимальном сегменте. Выполнена реканализация окклюзии, баллонная ангиопластика со стентированием ПНА.

На 3-и сутки выполнено МРТ сердца с контрастированием, выявившее острое трансмуральное ишемическое повреждение миокарда передне-перегородочной локализации. Выраженную зону МСО

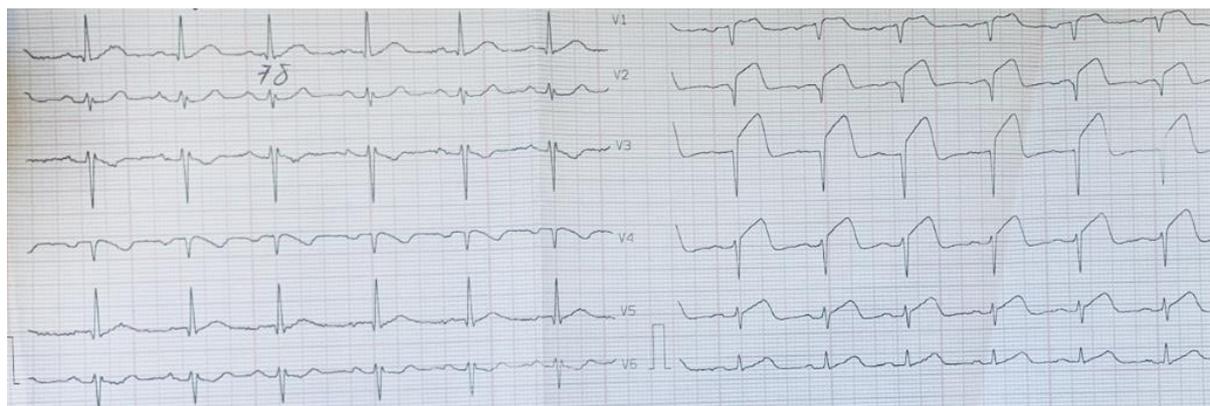
Рисунок 40 – Данные КАГ и МРТ сердца с контрастированием больного К.



Примечания: А – Исходная ангиограмма пациента К. Стрелкой указана тромботическая окклюзия ПНА. В - МРТ, короткая ось ЛЖ, отсроченное контрастирование. Стрелками указаны зоны инфаркта и микрососудистой обструкции. С – диаграмма, отражающая трансмуральное распространение некроза на основании степени накопления миокардом гадолиния (0-100%).

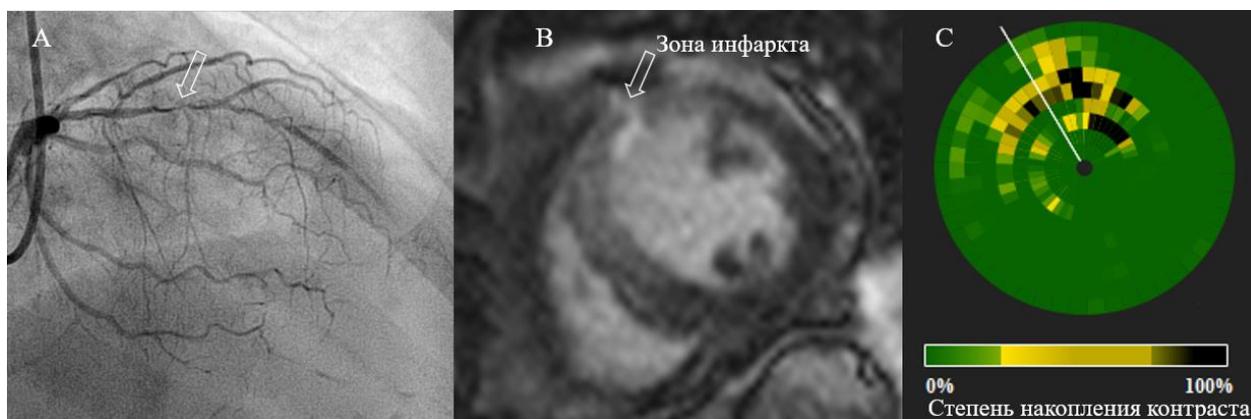
Пациентка А., 80 лет, страдала ИБС, стенокардией напряжения на уровне 2 ф.к. Поступила в связи с затяжным приступом болей ангинозного характера через 1 час от начала симптомов. На ЭКГ при поступлении элевации сегмента ST до 5мм от точки j в отведениях V1-V5.

Рисунок 41 – ЭКГ пациентки А при поступлении.



По данным экстренной КАГ – субтотальный стеноз ПНА на границе проксимального и среднего сегментов. Выполнена баллонная ангиопластика со стентированием ПНА. На 4-е сутки выполнено МРТ сердца с контрастированием, выявившее острое трансмуральное ишемическое повреждение миокарда передне-перегородочной локализации. Зон МСО выявлено не было.

Рисунок 42 – Данные КАГ и МРТ сердца с контрастированием пациентки А



Примечания: А. Исходная ангиограмма пациентки. Стрелкой указан субтотальный стеноз ПНА. В - МРТ, короткая ось ЛЖ, отсроченное контрастирование. Стрелкой указана зона инфаркта. С – диаграмма, отражающая трансмуральное распространение некроза на основании степени накопления миокардом гадолиния (0-100%).

Данные клинические случаи отражают взаимосвязь состояния ИСА и развития МСО. Также вероятно влияние времени реперфузионной терапии на

развитие МСО и формирование размера ОИМ, однако, в нашем исследовании статистически значимых ассоциаций выявлено не было, что связано с небольшим числом участников исследования.

Заключение

По результатам диссертационной работы были выявлены факторы, ассоциировавшиеся с увеличением размера инфаркта, гетерогенной зоны, формирования очагов микрососудистой обструкции. Риск появления очагов микрососудистой обструкции по данным МРТ возрастал у пациентов с ОИМпST и наличием в анамнезе сахарного диабета 2 типа и размером ОИМ $>18.8\%$ от массы миокарда левого желудочка. Увеличение размера гетерогенной зоны коррелировало с увеличением возраста пациентов. Передняя нисходящая артерия в качестве инфаркт-связанной ассоциировалась увеличением размера ОИМ. Полная окклюзия инфаркт-связанной артерии ассоциировалась с как большим размером инфаркта, так и с большим риском развития микрососудистой обструкции. Увеличение концентрации BNP в остром периоде инфаркта было статистически значимо ассоциировано с размером инфаркта как в остром периоде, так и через 12 месяцев. Концентрация BNP, оценивавшаяся в течение первых трех дней после инфаркта, статистически значимо коррелировала с размером гетерогенной зоны (как в остром периоде, так и при исследовании через год. Уровень С-реактивного белка при первичном поступлении пациентов был статистически значимо ассоциирован с размером гетерогенной зоны в остром периоде инфаркта миокарда.

Были определены факторы, ассоциировавшиеся с ухудшением прогноза больных с ОИМпST по результатам годичного наблюдения. Увеличение размера инфаркта в течение года было ассоциировано с риском развития комбинированного исхода. Большой размер инфаркта как в остром периоде, так и через год был ассоциирован с увеличением риска развития ХСН. Размер ОИМ $\geq 11.2\%$ был ассоциирован с выявлением начальных признаков ХСН через год после ОИМ. Размер ОИМ $\geq 24\%$ от массы левого желудочка достоверно ассоциировался со

смертностью от всех причин. Увеличение размера гетерогенной зоны в остром периоде инфаркта было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН. Размер гетерогенной зоны $\geq 15.1\%$ ассоциировался с риском развития ХСН. Развитие аневризмы левого желудочка отмечалось у 40% пациентов с наличием микрососудистой обструкции при первичном исследовании и не зарегистрировано среди пациентов без микрососудистой обструкции ($p = 0.0039$).

Выводы

1. Размер ОИМ при проведении пЧКВ < 3 ч от начала симптомов составлял $10.9 \pm 1.9\%$, при проведении пЧКВ ≥ 3 ч от начала симптомов составлял $18.1 \pm 1.7\%$, ($p=0.009$). Размер ОИМ $\geq 18.8\%$ ассоциировался с риском развития микрососудистой обструкции (ОР 2.81, 95% ДИ 1.38 – 5.72, $p=0.0004$).

2. Достоверных взаимосвязей между размерами инфаркта, микрососудистой обструкции, гетерогенной зоны и патологическим ремоделированием (увеличение КДО ЛЖ на 13% по данным МРТ) выявлено не было. Однако, была выявлена достоверная корреляционная связь между размером микрососудистой обструкции в остром периоде инфаркта и КДО ЛЖ при обследовании через год, $\rho = 0.35$ (95% ДИ: 0.02; 0.62, $p = 0.04$). Значения КДО ЛЖ и размер инфаркта достоверно коррелировали как в остром периоде инфаркта, так и при исследовании через 12 месяцев ($\rho = 0.42$ (95% ДИ: 0.12; 0.65, $p = 0.0085$) и $\rho = 0.37$ (95% ДИ: 0.03; 0.63, $p = 0.033$) соответственно).

3. Увеличение размера инфаркта в течение года было ассоциировано с риском достижения комбинированной конечной точки. Большой размер инфаркта как в остром периоде, так и при исследовании через год ассоциирован с увеличением риска развития ХСН. Размер ОИМ $\geq 11.2\%$ был ассоциирован с выявлением начальных признаков ХСН при исследовании через год. При размере ОИМ $\geq 24\%$ от массы левого желудочка увеличивался риск смерти от всех причин. Увеличение

размера гетерогенной зоны в остром периоде инфаркта приводило к возрастанию риска развития ХСН. Размер гетерогенной зоны $\geq 15.1\%$ являлся пороговым значением в отношении риска развития ХСН через 12 месяцев.

4. Поражение передней нисходящей артерии было связано с большим размером ОИМ (16.97 ± 3.3 vs 12.05 ± 1.4 в группе других инфаркт-связанных артерий, $p=0.02$). Полная окклюзия инфаркт-связанной артерии ассоциировалась как большим размером инфаркта, так и с большим риском развития микрососудистой обструкции. Увеличение концентрации BNP в остром периоде инфаркта было связано с увеличением размера инфаркта как в остром периоде, так и при исследовании через 12 месяцев. Концентрация BNP, оценивавшаяся в течение первых трех дней после инфаркта, коррелировала с размером гетерогенной зоны (как в остром периоде, так и при исследовании через год). Уровень С-реактивного белка в течение первых трех дней после инфаркта был ассоциирован с увеличением размера гетерогенной зоны в остром периоде инфаркта.

Практические рекомендации

Пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (особенно в случае поздней реваскуляризации: пЧКВ > 3ч от начала симптомов, и передней локализации инфаркта) целесообразно выполнять МРТ с контрастированием в динамике – исходно и через год: увеличение размера инфаркта в течение года ассоциировано с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Размер ОИМ $\geq 11.2\%$ связан с выявлением начальных признаков ХСН через год. Размер острого ОИМ $\geq 24\%$ ассоциирован с риском смерти от всех причин. Если размер гетерогенной зоны превышает 15.1%, увеличивается риск развития ХСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

-
1. Cahill T.J. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk / T.J. Cahill [et al.]. // *World Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 9. – №5. – P. 407–415.
 2. Bahit M.C. Post-Myocardial Infarction Heart Failure / M.C. Bahit [et al.]. // *American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 179–186.
 3. Gerber Y. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective / Y. Gerber [et al.]. // *Circulation: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 9. – № 1. e002460.
 4. Priori S.G. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / S.G. Priori [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – Issue 41. – №1. – P. 2793–2867.
 5. Al-Khatib S.M. 2017 Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death / S.M. Al-Khatib [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 72. – № 14. – P. 91–220.
 6. Мареев В.Ю. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение/ В.Ю. Мареев [и соавт.]. // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58. – № 6. – С. 8–158.
 7. Hall T.S. High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative investigators. Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality after myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction / T.S. Hall [et al.]. // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 272 – P. 260–266.
 8. Waks J.W. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction / J.W. Waks [et al.]. // *Annual Review of Medicine*. – 2018. – Vol. 69. – P. 47–164.

-
9. Bhar-Amato J. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: 'The Perfect Storm' / J. Bhar-Amato [et al.]. // *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2017. – Vol. 6. – № 3. P. – 134–139.
 10. Solomon S.D. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both / S.D. Solomon [et al.]. // *New English Journal of Medicine*. – 2005. – Vol 352. № 25. – P 2581–2588.
 11. Тереничева М.А. Роль магнитно-резонансной томографии в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Часть 1. Показания и противопоказания к исследованию. Основные методики / М.А. Тереничева [и соавт]. // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т.93. – №4. С. 497–501.
 12. Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике ИБС. /О.В. Стукалова. // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2011. – Т. 1. – № 3. – С. 82–87.
 13. Vasquez M. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance / M. Vasquez [et al.]. // *Heart*. – 2019. – Vol. 105. – № 22. P. – 1755–1762.
 14. Thygesen K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). K. Thygesen [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol 40. – № 3. P. – 237–269.
 15. Kim H.W. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. H.W. Kim [et al.]. // *Journals of American Colleague of Cardiology*. – 2009. – № 55. P. – 1–16.
 16. Bulluck H. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions / H. Bulluck [et al.]. // *Circulation*. – 2018. – Vol 137. – № 18. P. – 1949–1964.
 17. Shellock F.G. Drug eluting coronary stent: in vitro evaluation of magnet resonance safety at 3 Tesla / F.G. Shellock [et al.]. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2005. – Vol 7. – № 2. P. – 415–419.
 18. Levine G.N. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology,

-
- and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance / G.N. Levine [et al.]. // *Circulation*. – 2007. – Vol 116. – № 24. P. – 2878–91
19. Porto I. Safety of magnetic resonance imaging one to three days after bare metal and drug-eluting stent implantation/ I. Porto [et al.]. // *American Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol 96. – № 3. P. – 366–8
20. Patel M.R. Acute myocardial infarction: safety of cardiac MR imaging after percutaneous revascularization with stents / M.R. Patel [et al.]. // *Radiology*. – 2006. – Vol 240. – № 3. P. – 674–80
21. Глушко Л.А. Системы для электротерапии сердца, совместимые с магнитно-резонансной томографией / Л.А. Глушко. // *Анналы аритмологии*. Т. – 12. № 4. С 225 –233
22. Thomsen H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide / H.S. Thomsen [et al.]. // *European Radiology*. – 2006. – Vol 16. – № 12. P. – 2619–2621
23. Thomsen H.S. Contrast media. Safety issues and ESUR guidelines. – H.S. Thomsen [et al.]. // New York: Springer. – 2006. – P. 94
24. Cowling T. Macrocyclic and Linear Gadolinium Based Contrast Agents for Adults Undergoing Magnetic Resonance Imaging: A Review of Safety [Internet resource]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. – 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546000/>
25. Choi J.W. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates / J.W. Choi [et al.]. // *Korean Journal of Radiology*. – 2019. – Vol 20. – № 1. P. – 134–147.
26. Zhang L. Automatic Assessment of Full Left Ventricular Coverage in Cardiac Cine Magnetic Resonance Imaging with Fisher Discriminative 3D CNN / L. Zhang [et al.]. // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2018.

-
27. Kim R.J. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function / R.J. Kim [et al.]. // *Circulation*. – 1999. – Vol 1000. – № 19. P. – 1992–2002
28. Breithardt G. Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias / G. Breithardt [et al.]. // *European Heart Journal*. – 1989. – Supplement. – P. – 9–18
29. Castellanos A. Jr. Mechanisms of slow ventricular tachycardias in acute myocardial infarction / A. Castellanos Jr. [et al.]. // *British Journal of Diseases of the Chest*. – 1969. – Vol 56. – № 6. P. – 470–6
30. Schmidt A. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction / A. Schmidt [et al.]. // *Circulation*. – 2007. – Vol 115. – № 15. P. – 2006–14
31. Abbas A. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction / A. Abbas [et al.]. // *British Journal of Radiology*. – 2015. – Vol 88. – № 1047. 20140470
32. Bulluck H. Diagnostic performance of T1 and T2 mapping to detect intramyocardial hemorrhage in reperfused ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients / H. Bulluck [et al.]. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – № 46. P. – 877–886
33. Cohn J.N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2000. – Vol 35. – № 3. P. – 569–582
34. Pfeffer M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer [et al.]. // *Circulation*. – 1990. – Vol 81. – № 4. – P. – 1161–72
35. Bolognese L. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / L. Bolognese [et al.]. // *Circulation*. – 2002. – Vol 106. – № 18. P. – 2351–7

-
36. Westman P.C. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction / P.C. Westman [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology* – 2016. – Vol 67. – № 17. P. – 2050–2060
37. McKay R.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion / R.G. McKay [et al.]. // *Circulation*. – 1986. – Vol 74. – № 4. P. – 693–702
38. Bulluck, H. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance / H. Bulluck [et al.]. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2017. – Vol 19. – № 26
39. Schächinger V. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial / V. Schächinger [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol 11. – № 10. P. – 973–9
40. Wu E. 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
41. Westman P.C. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. P.C. Westman [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2016. – Vol 67. – № 17. P. – 2050–2060
42. Ono K. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling / K. Ono [et al.]. // *Circulation*. – 1998. – Vol 98. – № 2. P. – 149–56
43. Carrabba N. Prognostic value of reverse left ventricular remodeling after primary angioplasty for STEMI / N. Carrabba [et al.]. // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol 222. – № 1. P. – 123–128
44. Bodi V. Prediction of Reverse Remodeling at Cardiac MR Imaging Soon after First ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results of a Large Prospective Registry / V. Bodi [et al.]. // *Radiology*. – 2016. – Vol 278. – № 1. P. – 54–63

-
45. Friedrich M.G. Myocardial edema – a new clinical entity? / M.G. Friedrich [et al.]. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2010. – Vol 7. – № 5. P. – 292–6
46. Garcia-Dorado D. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? / D. Garcia-Dorado [et al.]. // *Cardiovascular Research Journal*. – 1993. – Vol 27. – № 9. P. – 1555–63.
47. Di Bona D.R. Quantitative correlation between cell swelling and necrosis in myocardial ischemia in dogs / D.R. Di Bona. [et al.]. // *Circulation Research*. – 1980. – № 47. – P. – 653–665
48. Laine. G. A. Microvascular, interstitial, and lymphatic interactions in normal heart/ G. A. Laine [et al.]. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory* – 1985. – Vol 249. – № 4. – P. 834
49. Pogátsa G. The role of myocardial edema in the left ventricular diastolic stiffness / G. Pogátsa [et al.]. // *Basic research in Cardiology*. – 1976. – Vol 71. – № 3. P. – 263–9
50. Dongaonkar R.M. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function / R.M. Dongaonkar [et al.]. // *Cardiovascular Research Journal*. – 2010. – Vol 87. – № 2. P. – 331–339
51. Dall'Armellina E. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index / E. Dall'Armellina [et al.]. // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2011. – Vol 4. – № 3. P. – 228–236
52. Nilsson J.C. Sustained postinfarction myocardial oedema in humans visualized by magnetic resonance imaging. *Heart (British Cardiac Society)* / J.C. Nilsson. [et al.]. // *Heart*. – 2001. – Vol 85. P. – 639–42
53. Ripa R.S. Short- and long-term changes in myocardial function, morphology, edema, and infarct mass after ST-segment elevation myocardial infarction evaluated by serial magnetic resonance imaging / R.S. Ripa [et al.]. // *American Heart Journal*. – 2007. – Vol 154. – № 5. P. – 929–36

-
54. Laine G.A. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function / G.A. Laine [et al.]. // *Circulation Research*. – 1991. – Vol 68. – № 6. P. – 1713–21
55. Abdel-Aty H. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. H. Abdel-Aty / [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol 45. – № 11. P. – 1815–22
56. Abdel-Aty H. Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance / H. Abdel-Aty [et al.]. // *International Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol 132. – № 2. P. – 291–3
57. Pevzner D.V. Broken heart syndrome or takotsubo cardiomyopathy D.V. Pevzner [et al.]. // *Terapevticheskii arkhiv*. – 2010. – № 9. P. – 72–77
58. Jennings R.B. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure / R.B. Jennings . [et al.]. // *Circulation Research*. – 1985. – Vol 56. – № 2. P. – 262–78
59. Hirleman E. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology / E. Hirleman [et al.]. // *Perfusion*. – 2008. – Vol 23. – № 6. P. – 311–22
60. Davis K.L. Myocardial edema, left ventricular function, and pulmonary hypertension / K.L. Davis [et al.]. // *Journal of Applied Physiology*. – 1995. – Vol 78. – № 1. P. – 132–7
61. Butler C.R. Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of acute heart transplant rejection: a review / C.R. Butler [et al.]. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2009. – Vol 11. – № 1.
62. Abdel-Aty H. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study / H. Abdel-Aty [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2009. – Vol 53. – № 14. P. – 1194–201

-
63. Cury R.C. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department / R.C. Cury [et al.]. // *Circulation*. – 2008. – Vol 118. – № 8. P. – 837–44
64. Raman S.V. Cardiac magnetic resonance with edema imaging identifies myocardium at risk and predicts worse outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / S.V. Raman [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2010. – Vol 55. – № 22. P. – 2480–2488
65. Symons R. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI / R. Symons [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular* – 2018. – Vol 11. – № 6. P. – 813–825
66. Eitel I. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction / I. Eitel [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2014. – Vol 64. – № 12. P. – 1217–1226
67. van Kranenburg M. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients / M. van Kranenburg [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2014. – Vol 7. – № 9. P. – 930–939
68. Nazir S.A. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial / S.A. Nazir [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol 37. – № 24. P. – 1910–1919
69. Beek A.M. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention. A.M. Beek [et al.]. // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2009. – Vol 26. – № 1. P. – 49–55
70. Carrick D. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance / D. Carrick [et al.]. // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol 9. – № 1. e004148.

-
71. Carberry J. Persistent Iron Within the Infarct Core After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Implications for Left Ventricular Remodeling and Health Outcomes. J. Carberry [et al.]. // Journal of American College of Cardiology Cardiovasculr imaging. – 2018. – Vol 11. – № 9. – P. – 1248–1256
72. Amier R.P. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. R.P. Amier [et al.]. // Journal of American Heart Association. – 2017. – Vol 6. – № 8. P. – 237–269
73. Mazurov A.V. Safety, inhibition of platelet aggregation and pharmacokinetics of Fab'2 fragments of the anti-glycoprotein IIb-IIIa monoclonal antibody FRaMon in high-risk coronary angioplasty. / A.V. Mazurov [et al.]. // Platelet. – 2002. – Vol 13. – № 8. P. – 465–77
74. Cokic I. Iron-Sensitive Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Prediction of Ventricular Arrhythmia Risk in Patients With Chronic Myocardial Infarction: Early Evidence / I. Cokic [et al.]. // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol 8. – № 8. e003642.
75. Mather A.N. Reperfusion haemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk. A.N. Mather [et al.]. // Heart. – 2011. – № 97. – P. – 453–459
76. Cokic I. Iron deposition following chronic myocardial infarction as a substrate for cardiac electrical anomalies: initial findings in a canine model / I. Cokic [et al.]. // PLoS One. – 2013. – Vol 8. – e73193
77. Klem I. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation / I. Klem [et al.]. // Journal of American College of Cardiology. – 2012. – Vol 60. – № 5. P. – 408–420
78. Kwong R.Y. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease / R.Y. Kwong [et al.]. // Circulation. – 2006. – Vol 113. – № 23. – P. – 2733–43

-
79. Kwong R.Y. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction / R.Y. Kwong [et al.]. // *Circulation*. – 2008. – Vol 118. – № 10. – P. – 1011–1020
80. Chen Z. Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators / Z. Chen [et al.]. // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol 12. – № 4. – P. – 792–801.
81. Wu T.J. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry/ T.J. Wu [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 1998. – Vol 32. – № 1. – P. – 187–96
82. Ipek E.G. Cardiac magnetic resonance for prediction of arrhythmogenic areas / E.G. Ipek [et al.]. // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2015. – Vol 25. – P. – 635–642
83. Franco A. Delayed Myocardial Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance Imaging / A. Franco [et al.]. // *Journal Radiology Case Reports*. – 2015. – Vol 9. – P. – 6–18
84. Disertori M. Improving the appropriateness of sudden arrhythmic death primary prevention by implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with low left ventricular ejection fraction. Point of view / M. Disertori [et al.]. // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2016 – Vol 17. – P. – 245–255
85. Kazbanov I.V. Effects of Heterogeneous Diffuse Fibrosis on Arrhythmia Dynamics and Mechanism. I.V. Kazbanov [et al.]. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol 6. Issue 20835
86. Schmidt A. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction / A. Schmidt [et al.]. // *Circulation*. – 2007. – Vol 115. – № 15. P. – 2006–14
87. Roes S.D. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and

-
- implantable cardioverter-defibrillator / S.D. Roes [et al.]. // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2009. – Vol 2. – № 3. P. – 183–90
88. Wu K.C. Combined cardiac magnetic resonance imaging and C-reactive protein levels identify a cohort at low risk for defibrillator firings and death. K.C Wu [et al.]. // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol 5. – № 2. P. – 178–86
89. Iles L. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death / L. Iles [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2011. – Vol 57. – № 7. P. – 821–8
90. Robbers L.F. Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction / L.F. Robbers [et al.]. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol 14. – № 12. P. – 11507–1158
91. Pfeffer M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer [et al.]. // *Circulation*. – 1990. – Vol 81. – № 4. P. – 1161–71
92. Cleutjens J.P. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart / J.P. Cleutjens [et al.]. // *American Journal of Pathology*. – 1995. – Vol 147. P. – 325–38.
93. Bialik S. Myocyte apoptosis during acute myocardial infarction in the mouse localizes to hypoxic regions but occurs independently of p53 / S. Bialik [et al.]. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol 100. – № 6. P. – 1363–1372
94. Chan W. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion / W. Chan [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol 5. – № 9. P. – 884–93
95. Ruparelia N. Myocardial infarction causes inflammation and leukocyte recruitment at remote sites in the myocardium and in the renal glomerulus / N. Ruparelia [et al.] . // *Inflammation Research*. – 2013. – Vol 62. – № 5. P. – 515–525

-
96. Bogaert J. Remote myocardial dysfunction after acute anterior myocardial infarction: impact of left ventricular shape on regional function: a magnetic resonance myocardial tagging study / J. Bogaert [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2000. – Vol 35. – № 6. – P. – 1525–34
97. Husser O. Function of remote non-infarcted myocardium after STEMI: analysis with cardiovascular magnetic resonance / O. Husser [et al.]. // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol 28. – № 8. – P. – 2057–64
98. Reinstadler S.J. Prognostic Significance of Remote Myocardium Alterations Assessed by Quantitative Noncontrast T1 Mapping in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S.J. Reinstadler [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol 11. – № 3. – P. – 411–419
99. Romero J. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials / J. Romero [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology: Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol 5. – P. – 494–508
- 100 Schinkel A.F. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes / A.F. Schinkel [et al.]. // *Current Problems in Cardiology*. – 2007. – Vol 32. – P. – 375–410
- 101 Kim R.J. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction / R.J. Kim [et al.]. // *New English Journal of Medicine*. – 2000. – Vol 343. – P. – 1445–1453
- 102 Baer F.M. Head to head comparison of dobutamine-transoesophageal echocardiography and dobutamine-magnetic resonance imaging for the prediction of left ventricular functional recovery in patients with chronic coronary artery disease / F.M. Baer [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol 21. – P. – 981–991
- 103 Wellnhofer E. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery / E. Wellnhofer [et al.]. // *Circulation*. – 2004. – Vol 109. – P. – 2172–2174
- 104 Stecker E.C. Population-Based Analysis of Sudden Cardiac Death With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction: Two-Year Findings from the Oregon Sudden

Unexpected Death Study / E.C. Stecker. [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol 47. – № 6. P. – 1161–1166

105 Selvanayagam J.B. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial / J.B. Selvanayagam [et al.]. // Annual Noninvasive Electrocardiology. – 2017. – Vol 22. – № 4. Issue 12420.

106. Solomon S.D. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both / S.D. Solomon [et al.]. // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol 352. – № 25. – P. – 2581–2588

107. Adabag A.S. Sudden death after myocardial infarction. / A.S. Adabag [et al.]. // Journal of American Medical Association. – 2008. – Vol 300. – № 17. – P. – 2022–2029

108. Zaman S. Programmed Ventricular Stimulation to Risk Stratify for Early Cardioverter-Defibrillator Implantation to Prevent Tachyarrhythmias following Acute Myocardial Infarction (PROTECT-ICD): Trial Protocol, Background and Significance / S. Zaman [et al.]. // Heart, Lung and Circulation. – 2016. – Vol 25. – № 11. – P. – 1055–1062

109. Lamas G.A. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial / G.A. Lamas [et al.]. // Journal of American Medical Association.. – 2013. – Vol 309. – P. – 1241–1250

110. Woo J.S. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study / J.S. Woo [et al.]. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2013. – Vol 33. – № 9. – P. – 2252–60

111. Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Ф.Т. Агеев [и соавт.]. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11.

-
112. Тереничева М.А. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием / М.А. Тереничева [и соавт.]. // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 1. – Р. – 44–51
113. Тереничева М.А. Взаимосвязь структурных изменений миокарда у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным контрастной МРТ с особенностями коронарного поражения и временем реперфузионной терапии / М.А. Тереничева [и соавт.]. // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2021. – Т. 11. – № 1. – Р. – 114–124
114. Pingitore A. The obesity paradox and myocardial infarct size / A. Pingitore [et al.]. // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2007. – Vol 8. – № 9. – Р. – 713–7
115. De Luca G. Smoking and infarct size among STEMI patients undergoing primary angioplasty / G. De Luca [et al.]. // Atherosclerosis. – 2014. – Vol 233. – № 1. – Р. – 145–8
116. Okuya Y. Smoking Inhibits Early Reduction of Infarct Size in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction / Y. Okuya [et al.]. // Journal of Nuclear Medicine. – 2017. – Vol 59. – Supplement 1
117. Mehdipoor G. Relationship between hypertension and infarct size after primary PCI for STEMI: an individual patient data analysis of cardiac magnetic resonance imaging studies / G. Mehdipoor [et al.]. // Journal of American College of Cardiology. – 2020. – Vol 75 (suppl 1). – Р. – 1732
118. Marso S.P. Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD Trial) / S.P. Marso [et al.]. // American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol 100. – № 2. P. – 206–210
119. Alegria J.R. Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy / J.R. Alegria [et al.]. // American Heart Journal. – 2007. – Vol 154. – №4. – Р. – 743–750

-
120. Yusuf S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf [et al.]. // *Lancet*. – 2004. – Vol 364. – № 9438. – P. – 937–52
121. Kenchaiah S. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305-13. doi: 10.1056/NEJMoa020245. PMID: 12151467. S. Kenchaiah [et al.]. // *New English Journal of Medicine*. – 2002. – Vol 347. – № 5. – P. – 305–13
122. Lavie C.J. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox / C.J. Lavie [et al.]. // *American Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol 91. – № 7. P. – 891–4
123. Curtis J.P. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure / J.P. Curtis [et al.]. // *Archives of Internal Medicine*. – 2005. – Vol 165. – № 1. – P. – 55–61
124. Gruberg L. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? / L. Gruberg [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2002. – Vol 39. – № 4. – P. – 578–84
125. Jin R. Is obesity a risk factor for mortality in coronary artery bypass surgery? / R. Jin [et al.]. // *Circulation*. – 2005. – Vol 111. – № 25. – P. – 3359–65
126. Weber M.A. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients / M.A. Weber [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2001. – Vol 37. – № 1. – P. – 169–74
127. Mohamed-Ali V. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo / V. Mohamed-Ali [et al.]. // *American Journal of Physiology*. – 1999. – Vol 277. – № 6. – P. – 971–5
128. Ota S. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S. Ota [et al.]. // *Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol 65. – № 4. – P. – 272–7.
129. Wu H. Predictive Value of Fasting Blood Glucose for Microvascular Obstruction in Nondiabetic Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction after Primary

Percutaneous Coronary Intervention / H. Wu [et al.]. // *Cardiology Research and Practice*. – 2020. – Issue 8429218

130. Zhang Z. Autophagy inhibits high glucose induced cardiac microvascular endothelial cells apoptosis by mTOR signal pathway / Z. Zang [et al.]. // *Apoptosis*. – 2017. – Vol 22. – P. – 1–14

131. Tuo Q.H. Angiotensin-1 protects myocardial endothelial cell function blunted by angiotensin-2 and high glucose condition / Q.H. Tuo [et al.]. // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2011. – Vol 32. – № 1. – P. – 45–51

132. Qiu Z. Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose- and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes / Z. Qiu [et al.]. // *Journal of Diabetes Research*. – 2019. – Article ID 8151836. – P. – 1–12

133. Padilla J. TRAF3IP2 mediates high glucose-induced endothelin-1 production as well as endothelin-1-induced inflammation in endothelial cells / J. Padilla [et al.]. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2018. – Vol 314. – № 1. – P. – 52–64

134. Maznyczka A.M. Sex-based associations with microvascular injury and outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction / A.M. Maznyczka [et al.]. // *Open Heart*. – 2019. – Vol 6. – № 1. – Issue 000979.

135. de Waha S. 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. de Waha [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol 38. – № 47. – P. – 3502–3510

136. de Jongh R.T. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance / R.T. de Jongh [et al.]. // *Circulation*. – 2004. – Vol 109. – № 21 – P. – 2529–35

137. Zhu B.Q. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking / B.Q. Zhu [et al.]. // *American Heart Journal*. – 1995. – Vol 130. – № 6. – P. – 1270–5

-
138. Barua R.S. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure / R.S. Barua [et al.]. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2019. – Vol 33. – № 7. – P. – 1460–7
139. Lee J. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms / J. Lee [et al.]. // *Journal of Dental Research*. – 2012. – Vol 91. – № 2. – P. – 142–149
140. Haig C. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Pathophysiological Insights / C. Haig [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol 12. – № 6. – P. – 993–1003
141. Ndrepepa G. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction / G. Ndrepepa [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2010. – Vol 55. – № 21. – P. – 2383–2389
142. Kitzman D.W. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old / D.W. Kitzman [et al.]. // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1988. – Vol 63. – № 2. – P. – 137–146
143. Stensjøen A.L. Worst lead ST deviation and resolution of ST elevation at one hour for prediction of myocardial salvage, infarct size, and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / A.L. Stensjøen [et al.]. // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*– 2020. – Issue 12784
144. Reimer K.A. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow / K.A. Reimer [et al.]. // *Laboratory Investigation*. – 1979. – Vol 40. – № 6. – P. – 633–44
145. Gerber B.L. Risk area, infarct size, and the exposure of the wavefront phenomenon of myocardial necrosis in humans / B.L. Gerber // *European Heart Journal*. – Vol 28. – № 14. – P. – 1670–2

-
146. Francone M. 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.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2009. – Vol 54. – № 23. – P. – 2145–53
147. Thiele H. Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmuralty as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging / H. Thiele [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol 28. – № 12. – P. – 1433–9
148. Певзнер Д.В. Применение антагониста гликопротеина Пб-Ша монафрама при первичной ангиопластике у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Д.В. Певзнер [и соавт.]. // *Кардиология*. – 2010. – Т 6. – С. – 22–26
149. Ibanez B. 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. – № 2. – P. – 119–177
150. Jneid H. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures / H. Jneid [et al.]. // *Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Issue 000032
151. Małek Ł. A. Patency of the infarct-related artery and time-dependant infarct transmuralty on cardiovascular magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention / Ł. A. Małek [et al.]. // *Cor et Vasa*. – 2013. – Vol 55
152. Stone G.W. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials / G.W. Stone [et al.]. // *Circulation*. – 2001. – Vol 104. – № 6. – P. – 636–41

-
153. Pier Giorgio Masci P.G. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling / Pier Giorgio Masci [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol 32. – № 13. – P. – 1640–1648
154. Aggarwal S. Prevalence and Predictive Value of Microvascular Flow Abnormalities after Successful Con-temporary Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S. Aggarwal [et al.]. // *Journal of American Society of Echocardiography*. – 2018. – Vol 31. – № 6. – P. – 674–682
155. Wright G.A. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure / G.A. Wright [et al.]. // *Heart*. – 2006. – Vol 92. – № 2. – P. – 149–51
156. Kleczyński P. Predictive Utility of NT-pro BNP for Infarct Size and Left Ventricle Function after Acute Myocardial Infarction in Long-Term Follow-Up. / P. Kleczyński [et al.]. // *Disease Markers*. – 2013. – Vol 34. – № 3. – P. – 199–204
157. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P.M. Ridker // *Circulation*. – 2001. – Vol 103. – P. – 1813–8
158. Burke A.P. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. Association with different pathologies / A.P. Burke [et al.]. // *Circulation*. – 2002. – Vol 105. – P. – 20
159. Ridker P.M. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels / P.M. Ridker [et al.]. // *Circulation*. – 1998. – Vol 98. – P. – 839–44
160. Liu T. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis / T. Liu [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2007. – Vol 49. – P. – 1642–8
161. Blangy H. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction / H. Blangy [et al.]. // *Europace*. – 2007. – Vol 9. – № 9. – P. – 724–9

-
162. La Gerche A. Cardiac MRI: a new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise / A. La Gerche [et al.]. // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol 6. – P. – 329–38
163. Roes S.D. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction / S.D. Roes[et al.]. // *American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol 100. – № 6. – P. – 930–6
164. Pokorney S.D. Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction / S.D. Pokorney [et al.]. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2012. – Vol 14. – № 1. – P. – 62–269
165. Pride Y.B. Relation between infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction treated successfully by percutaneous coronary intervention and left ventricular ejection fraction three months after the infarct / Y.B. Pride [et al.]. // *American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol 106. – № 5. – P. – 635–40
166. Bellenger N.G. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? / N.G. Bellenger [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol 212. – P. – 1387–96
167. Sciagrà R. Relationship of infarct size and severity versus left ventricular ejection fraction and volumes obtained from ^{99m}Tc-sestamibi gated single-photon emission computed tomography in patients treated with primary percutaneous coronary intervention / R. Sciagrà [et al.]. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2004. – Vol 31. – № 7. – P. – 969–74
168. Burns R.J. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis / R.J. Burns [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2002. – Vol 39. – P. – 30–36

-
169. Christian T.F. Relation of left ventricular volume and function over one year after acute myocardial infarction to infarct size determined by technetium-99m-sestamibi / T.F. Christian // *American Journal of Cardiology*. – 1991. – Vol 68. – P. – 21–26
170. Kim R.J. 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
171. Bello D. Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease / D. Bello [et al.]. // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2011. – Vol 29. – № 1. – P. – 50–6
172. Stone G.W. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials / G.W. Stone [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2016. – Vol 67. – № 14. – P. – 1674–83
173. Wu K.C. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. K.C. Wu [et al.]. // *Circulation*. – 1998. – Vol 97. – № 8. – P. – 765–72
174. Hamirani Y.S. 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.]. // *Journal of American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. – 2014. – № 7. – P. – 940–952
175. Gaudron P. Time course of cardiac structural, functional and electrical changes in asymptomatic patients after myocardial infarction: their inter-relation and prognostic impact / P. Gaudron [et al.]. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2001. – Vol 38. – № 1. – P. – 33–40
176. Bolognese L. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / L. Bolognese. [et al.]. // *Circulation*. – 2002. – Vol 106. – № 18. – P. – 2351–7
177. Carrick D. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis / D. Carrick [et al.]. // *Journal of*

American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol 8. – № 7. – P. – 779–89

178. Mourdjinis A. Clinical diagnosis and prognosis of ventricular aneurysm / A. Mourdjinis [et al.]. // British Heart Journal. – 1968. – Vol 30. – № 4. – P. – 497–513

179. Lima J.A.C. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI / J.A.C. Lima [et al.]. // Circulation. – 1995. – Vol 92. – P. – 1117–1125