

Тереничева М. А.¹, Шахнович Р. М.¹, Стукалова О. В.¹, Певзнер Д. В.¹,
Арутюнян Г. К.¹, Демченкова А. Ю.¹, Меркулова И. Н.¹, Терновой С. К.^{1,2}

¹ Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова,
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

<i>Цель</i>	Оценить факторы, ассоциирующиеся с прогностически неблагоприятными характеристиками острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включено 52 пациента с ОИМпST, которым проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ). Всем больным на 3–7-е сутки была выполнена МРТ сердца с контрастированием. На изображениях с отсроченным контрастированием оценивались: размер инфаркта, наличие участков микрососудистой обструкции (МСО), гетерогенная зона.
<i>Результаты</i>	По результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами развития МСО являлись сахарный диабет (СД) 2 типа (относительный риск (ОР) 1,9, доверительный интервал (ДИ): 1,1–3,26, $p=0,012$), повышение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) (ОР 2,04, ДИ: 1,39–2,99, $p=0,004$), креатинфосфокиназы (КФК) (ОР 2,06, ДИ: 0,52–0,80, $p=0,02$), размер инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 2,81; ДИ: 1,38–5,72, $p=0,0004$). При построении ROC-кривых были определены количественные значения определяемых показателей, при которых возрастал риск возникновения МСО. Для BNP это значение составило ≥ 276 пг/мл (чувствительность 95,7%, специфичность 37,9%). Для КФК ≥ 160 ЕД/л (чувствительность 74,1%, специфичность 61,9%). Для размера ИМ – значение $\geq 18,8\%$ (чувствительность 79,3%, специфичность 69,6%). При корреляционном анализе факторов риска увеличения размера гетерогенной зоны была выявлена достоверная связь между величиной гетерогенной зоны и увеличением возраста пациентов ($r=0,544$, $p<0,0001$), увеличением уровня BNP ($r=0,612$, $p<0,0001$), КФК ($r=0,3$, 95% ДИ 0,02–0,5, $p=0,03$) и С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,59$, ДИ 0,3–0,7, $p=0,0001$). Повышение уровня КФК ($r=0,53$, 95% ДИ: 0,29–0,70, $p=0,0001$) и BNP ($r=0,55$, 95% ДИ: 0,28–0,70, $p=0,0003$) достоверно коррелировало с увеличением размера ИМ.
<i>Заключение</i>	Риск развития МСО по данным МРТ возрастал при наличии СД 2 типа и размере ИМ $\geq 18,8\%$ ($p<0,05$). Развитие МСО у больных с ОИМпST ассоциировалось с повышением уровня BNP ≥ 276 пг/мл и КФК ≥ 160 ЕД/л ($p<0,05$). Увеличение уровня BNP, КФК, а также СРБ ассоциировалось с увеличением размера гетерогенной зоны по данным корреляционного анализа. Большой размер гетерогенной зоны был более характерен для пациентов старшего возраста. Повышение уровня КФК и BNP также ассоциировалось с большим размером ИМ. Корреляционный анализ также не показал статистически значимых взаимосвязей между величиной гетерогенной зоны, размером ИМ и величиной МСО ($p>0,05$).
<i>Ключевые слова</i>	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием; размер инфаркта; микрососудистая обструкция; гетерогенная зона
<i>Для цитирования</i>	Terenicheva M. A., Shakhnovich R. M., Stukalova O. V., Pevzner D. V., Arutyunyan G. K., Demchenkova A. Yu., et al. Correlations between clinical and laboratory findings and prognostically unfavorable CMR-based characteristics of acute ST-elevation myocardial infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(1):44–51. [Russian: Тереничева М. А., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Певзнер Д. В., Арутюнян Г. К., Демченкова А. Ю. и др. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):44–51]
<i>Автор для переписки</i>	Тереничева Мария Алексеевна. E-mail: starcad@bk.ru

Введение

Несмотря на значительные успехи последних десятилетий в лечении инфаркта миокарда (ИМ) и заметное улучшение прогноза после ИМ, смертность остается высокой и сохраняется на уровне 7,3% в течение первого года [1]. Благодаря развитию метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием обнаружен ряд структурных МР-характеристик инфаркта, позволяющих провести точную оценку прогноза больных [2].

К одним из основных МР-предикторов неблагоприятного прогноза у больных острым ИМ относят размер инфаркта, наличие и размер участков микрососудистой обструкции (МСО) и величину гетерогенной зоны (табл. 1). Первые два параметра влияют на показатели смертности от всех причин и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) [3, 4]. Последний является фактором риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [5].

На сегодняшний день недостаточно изучены клинические и лабораторные показатели, которые могут привести к появлению либо усугублению неблагоприятных МР-характеристик ОИМ.

Цель исследования

Целью исследования является оценка факторов, ассоциирующихся с прогностически неблагоприятными характеристиками острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) по данным МРТ.

Материал и методы

Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ кардиологии. Всеми исследуемыми па-

циентами было самостоятельно подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 52 больных с первым ОИМпST не позднее 48 ч от начала заболевания. Диагноз ОИМ устанавливали согласно Четвертому универсальному определению ИМ [6].

Для ОИМпST использованы ЭКГ критерии, приведенные в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2017 года [7].

Всем больным в экстренном порядке проводилась коронарная ангиография (КАГ) и первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) на инфаркт-связанной артерии (ИСА). На 3–7-е 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-камерные длинные оси, короткая ось ЛЖ) с оценкой конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка (ЛЖ), конечного систолического объема левого желудочка (КСО) ЛЖ, фракции выброса (ФВ), оценкой нарушений локальной сократимости в 17 сегментах ЛЖ;
- T2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки отека миокарда (расценивался как повышение интенсивности сигнала (ИС) более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом).

- Для проведения контрастной части использовался гадолиний-содержащий контрастный препарат (Магневист, Bayer, AG) 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, ФВ ЛЖ. 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

Таблица 1. Основные характеристики ОИМ по данным МРТ

Параметр/определение	МРТ-признаки
Размер инфаркта	Объем либо масса миокарда, накапливающего контрастный препарат в фазу отсроченного контрастирования
МСО – область в бассейне ИСА, где отсутствует восстановление коронарной микроциркуляции, несмотря на восстановление кровотока в ИСА	Зоны сниженной интенсивности МР-сигнала, расположенные внутри области, накопившей контрастный препарат
Гетерогенная зона – периинфарктная зона, где на гистопатологическом уровне отмечается сочетание некротизированной ткани, ишемизированных и интактных кардиомиоцитов, фибробластов	Область с ИС 25–50% от максимальной на изображениях с отсроченным контрастированием

МСО – микрососудистая обструкция; ИСА – инфаркт-связанная артерия; ИС – интенсивность сигнала

оценка массы некроза и гетерогенной зоны и их доля относительно массы миокарда ЛЖ.

Анализ уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) проводился путем иммунохемилюминесцентного анализа (Abbott, США), определение уровня КФК осуществлялось фотометрическим ферментативным методом (Abbott, Architect C 8000), определение содержания С-реактивного белка (СРБ) – методом турбидиметрии (Abbott).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программ MedCalc 15.8 Portable и Stat research – v 7.32.1 light. Полученные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для количественных характеристик пациентов, имевших нормальное распределение, указывалось среднее значение и стандартное отклонение или 95%-й доверительный интервал. Для определения отношений частоты исходов среди исследуемых был определен относительный риск с использованием многофакторного анализа, который проводился методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной. С целью расчета оптимального значения величины порога отсечения исследуемых признаков использовался метод построения ROC-кривой с последующим анализом чувствительности и специфичности показателя. Для определения зависимости между количественными переменными использовался корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена. Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты

Мужчины составили 85%, средний возраст $59,09 \pm 7,7$ лет. У всех больных реперфузионная терапия осуществлялась посредством пЧКВ. Медиана времени проведения пЧКВ от начала симптомов составляла 3 ч. Характеристика группы представлена в таблице 2.

Клинические и лабораторные факторы и риск развития МСО

Для оценки факторов риска возникновения МСО у пациентов с ИМ был проведен многофакторный анализ, результаты которого представлены в таблице 3. При анализе клинических факторов статистически значимой связи между возрастом пациентов, наличием в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), курением, ожирением и развитием МСО выявлено не было ($p > 0,05$), тогда как наличие СД 2 типа оказалось независимым предиктором развития МСО (ОР 1,9 ДИ: 1,10–3,26, $p = 0,012$). Повышенные уровни BNP (ОР 2,04, ДИ: 1,39–2,99, $p = 0,004$) и КФК (ОР 2,06, ДИ: 0,52–0,80, $p = 0,02$) также были

Таблица 2. Характеристика группы

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	44 (84,6)
Средний возраст, лет	$59,09 \pm 7,70$
Активные курильщики, n (%)	34 (65,4)
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (77)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), n (%)	22 (42)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	0
Отягощенный семейный анамнез (ИБС у родственников 1-й линии: мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет), n (%)	2 (3,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	26 (50)
Стабильная стенокардия в анамнезе, n (%)	7 (13,5)
Стенокардия в течение 1 месяца до ОИМ, n (%)	10 (19,2)
Отсутствие анамнеза ИБС, n (%)	38 (73,1)
Медиана времени от начала заболевания до пЧКВ	3 ч
Догоспитальная тромболитическая терапия, n (%)	1 (1,9)
ИСА: ПНА, n (%)	28 (53,8)
ИСА: ПКА, n (%)	16 (30)
ИСА: ОА, n (%)	4 (7)
ФВ $> 40\%$, n (%)	50 (96)
Госпитальная смертность, n (%)	1 (1,9)

ИМТ – индекс массы тела, пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство, ИСА – инфаркт-связанная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ФВ – фракция выброса

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа факторов риска развития МСО

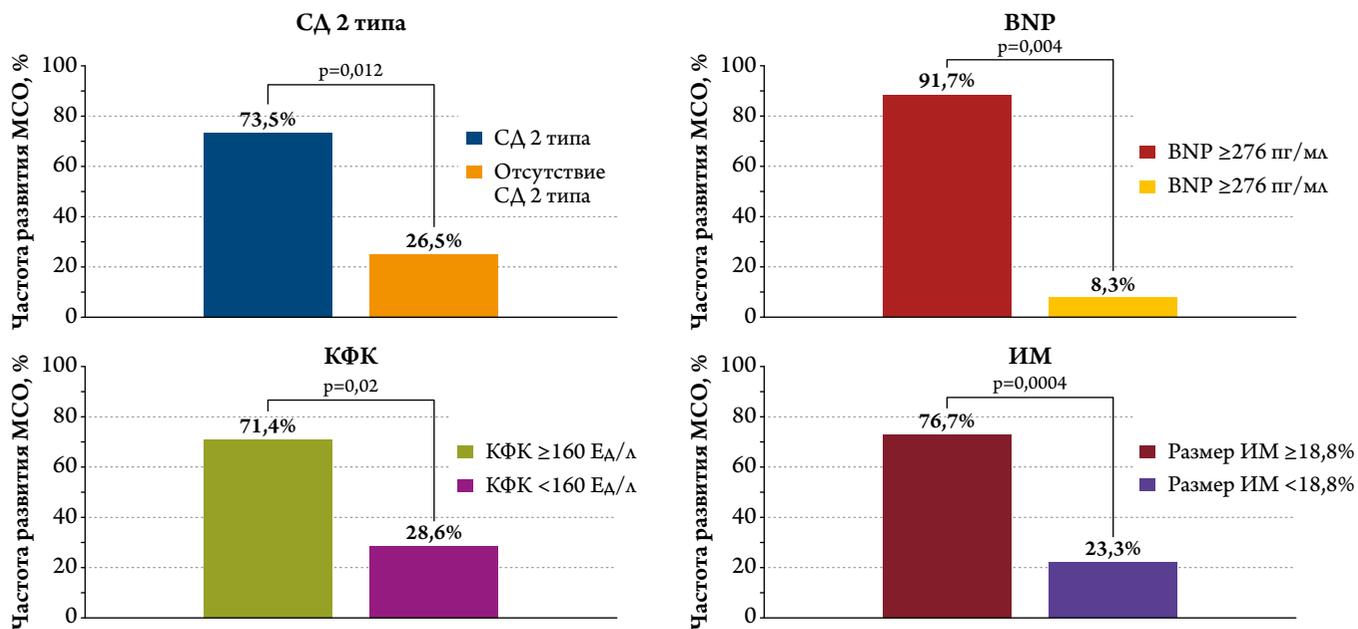
Фактор риска	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
Клинико-anamnestические факторы			
Возраст	1,15	0,62; 2,15	0,6464
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	0,83	0,5–1,39	0,16
Курение	1,01	0,32–3,20	0,9
АГ	2,1	0,57–7,79	0,2
СД 2 типа	1,9	1,1–3,26	0,012
Лабораторные показатели			
BNP ≥ 276 пг/мл	2,04	1,39–2,99	0,004
СРБ	0,55	0,376–0,71	0,6
КФК ≥ 160 Ед/л	2,06	0,52–0,8	0,02
МРТ-характеристики ОИМ			
Размер ГЗ, %	1,7	0,86; 3,36	0,0770
Размер ОИМ, %	2,81	1,38; 5,72	0,0004

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ- артериальная гипертензия, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, BNP – мозговой натрийуретический пептид, СРБ – С-реактивный белок, КФК- креатинфосфокиназа, ГЗ – гетерогенная зона.

определены как независимые предикторы риска развития МСО. Достоверной взаимосвязи между уровнем СРБ и риском развития МСО выявлено не было ($p = 0,6$).

При построении ROC-кривых были определены уровни исследуемых лабораторных показателей, при которых наиболее высок риск развития МСО. Для BNP это

Рисунок 1. Частота развития МСО



значение составило ≥ 276 пг/мл с высокой специфичностью (95,7%) и низкой чувствительностью (37,9%). Для КФК – ≥ 160 Ед/л с чувствительностью и специфичностью 74,1 и 61,9% соответственно.

При анализе влияния МР-характеристик ОИМ на риск развития МСО независимым предиктором данного феномена был определен размер ИМ (ОР 2,81, ДИ 1,38–5,72, $p=0,0004$). При построении ROC-кривой значение размера ИМ, при котором возрастает риск развития МСО, составило 18,8% (чувствительность 79,3%, специфичность 69,6%) (рис. 1). Достоверной связи между размером гетерогенной зоны и риском развития МСО выявлено не было ($p=0,07$).

Клинические и лабораторные факторы и размер гетерогенной зоны

Для оценки взаимосвязи количественных показателей (клинических и лабораторных факторов и размера гетерогенной зоны) проводился корреляционный анализ (табл. 4). При анализе клинических характеристик пациентов была выявлена статистически достоверная связь между величиной гетерогенной зоны и увеличением возраста пациентов ($r=0,544$, $p<0,0001$).

При анализе корреляционной связи между величиной гетерогенной зоны и лабораторными показателями пациентов была выявлена статистически достоверная связь между величиной гетерогенной зоны и уровнем BNP ($r=0,612$, $p<0,0001$), а также уровнем КФК ($r=0,3$, 95% ДИ: 0,02–0,50, $p=0,03$). Повышение уровня СРБ также достоверно коррелировало с размером гетерогенной зоны ($r=0,59$, ДИ: 0,3–0,7, $p=0,0001$).

Для оценки факторов риска увеличения размера гетерогенной зоны проводился многофакторный анализ. В каче-

Таблица 4. Корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей и МР-характеристик ОИМ

Показатель		Размер гетерогенной зоны, %	Размер ИМ, %
BNP	r	0,612	0,55
	p	<0,0001	0,0003
Возраст	r	0,544	0,016
	p	<0,0001	0,9121
ИМТ	r	-0,136	0,027
	p	0,3349	0,8499
КФК	r	0,3	0,53
	p	0,03	<0,0001
СРБ	r	0,59	0,2437
	p	0,0001	0,2

стве бинарной зависимой переменной использовалась медиана значений гетерогенной зоны в исследуемой группе, которая составляла 15%. Однако достоверной связи между исследуемыми факторами и величиной гетерогенной зоны менее 15% и более 15% выявлено не было ($p>0,05$).

Клинические и лабораторные факторы и размер инфарктной зоны

При корреляционном анализе факторов, ассоциировавшихся с увеличением размера инфаркта (табл. 4), достоверной корреляционной связи с возрастом, индексом массы тела (ИМТ) выявлено не было ($p>0,05$). При анализе лабораторных показателей с увеличением размера ИМ достоверно ассоциировались повышение уровня КФК ($r=0,53$, 95% ДИ: 0,29–0,70, $p=0,0001$) и BNP ($r=0,55$, 95% ДИ: 0,28–0,70, $p=0,0003$).

При проведении многофакторного анализа в качестве бинарной зависимой переменной оценивался размер ИМ 15% (так как в предыдущих работах данное значение исполь-

Таблица 5. Корреляционный анализ взаимосвязи МР-характеристик ОИМ

Показатель		Размер МСО	Размер гетерогенной зоны	Размер ИМ
Размер МСО	r	–	0,277	–0,144
	p		0,1458	0,4574
Размер гетерогенной зоны	r	0,277	–	0,067
	p	0,1458		0,6381
Размер ИМ	r	–0,144	0,067	–
	p	0,4574	0,6381	

зависело, как показатель большого размера ИМ [8]), медиана размера ИМ в исследуемой группе (15,9%), а также значение, полученное нами в результате ROC-анализа как предиктор развития МСО (18,8%). Достоверной взаимосвязи между клиническими и лабораторными показателями в отношении этих значений получено не было ($p > 0,05$).

Оценка корреляционной взаимосвязи МР-характеристик ОИМ

По данным корреляционного анализа не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между величиной гетерогенной зоны, размером ИМ и величиной МСО ($p > 0,05$), (табл. 5).

Обсуждение

В последние годы активно развивается методика МРТ сердца, позволяющая использовать МРТ не только для дифференциальной диагностики острого и хронического повреждения миокарда, визуализации тромбов в полостях сердца, диагностики механических осложнений ОИМ и т. д., но и как перспективный инструмент оценки прогноза больных ОИМ и выявления групп риска неблагоприятного течения заболевания. С помощью МРТ с отсроченным контрастированием возможно определить ряд важных характеристик ОИМ. К основным параметрам ИМ по данным МРТ с контрастированием относятся размер ИМ, отек миокарда, МСО, интрамиокардиальное кровоизлияние, гетерогенная зона [1].

Размер инфаркта

Размер инфаркта определяется как объем либо масса зоны острого очагового повреждения, а в последующем фиброза, накапливающая контрастное вещество [9]. В основе метода лежит особенность распределения гадолиний-содержащего контрастного вещества в тканях, который может проникать только в клетки, целостность мембраны которых нарушена, накапливаясь таким образом в зоне некроза миокарда [10]. В настоящее время МРТ с контрастированием считается наиболее точным методом оценки размера ИМ [11, 12]. Размер ИМ позволяет более точно судить о повреждении миокарда по сравнению с ФВ ЛЖ, измене-

ния которой, особенно в остром периоде ИМ, могут быть обусловлены гибернацией и оглушением миокарда, а также внешними причинами (волеическим статусом, нарушениями ритма сердца и т. д.). Роль точного определения размера ИМ с помощью МРТ сердца была показана в работе Stone с соавт., по результатам которой увеличение размера ИМ на каждые 5% приводило к увеличению числа госпитализаций по поводу СН в течение 1 года и смерти от всех причин на 20% [3]. Связь между размером ИМ по данным МРТ и клиническими исходами также была продемонстрирована в исследовании Klem с соавт., которые выявили прямую зависимость между увеличением размера фиброза $> 5\%$ от массы ЛЖ и частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 5,2, 95% ДИ: 2,0–13,3, $p < 0,0006$). Размер зоны рубца $> 5\%$ был определен, как независимый предиктор достижения конечной точки (смерть от всех причин, срабатывание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) по поводу желудочковой тахикардии (ЖТ)/фибрилляции желудочков (ФЖ) (ОР 4,6, 95% ДИ: 1,8–11,8, $p < 0,002$), в то же время ФВ ЛЖ достоверно не влияла на развитие ЖТ/ФЖ и число срабатываний ИКД (ОР 0,1, 95% ДИ: 0,97–1,20, $p < 0,58$) [13]. Размер ОИМ также является более значимым предиктором развития патологического ремоделирования по сравнению с ФВ ЛЖ. По данным Wu с соавт., увеличение размера ИМ сопровождается более выраженным увеличением КДО и КСО в отдаленном периоде ИМ ($p < 0,001$) [14].

Наиболее известным фактором, влияющим на изменение размера ИМ, является время от начала симптомов до проведения реперфузионной терапии, а предиктором большой зоны некроза является сохранение элевации сегмента ST более 50% от исходного уровня после проведения пЧКВ [15, 16]. Нашей целью было выявить дополнительные факторы, не связанные с реваскуляризацией миокарда, которые могут ассоциироваться с увеличением размера ОИМ и ухудшением прогноза больных. В своем исследовании мы оценивали размер ИМ с помощью МРТ в острый период заболевания (3–7-е сутки после ОИМ). Корреляционный анализ размера ИМ и маркеров острого повреждения миокарда показал наличие достоверной корреляционной связи средней силы с величиной КФК ($r = 0,53$, 95% ДИ 0,29–0,70, $p = 0,0001$) и BNP ($r = 0,55$, 95% ДИ 0,28–0,70, $p = 0,0003$). Это оказалось ожидаемой находкой, так как КФК является внутриклеточным ферментом, высвобождающимся из цитозоля в системный кровоток при гипоксическом повреждении клеточных мембран [17]. В нашем исследовании КФК использовалась для дополнительной количественной оценки величины некроза миокарда.

BNP относится к сердечным нейрогормонам, секретруется 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 [18]. В предыдущих работах, в которых изучали уровень NT-proBNP, уже выявлялись достоверные корреляционные связи уровня NT-proBNP и размера ИМ по данным МРТ с контрастированием [19], что подтвердили данные нашего исследования.

Микрососудистая обструкция

Микрососудистая обструкция представляет собой область в бассейне ИСА, где отсутствует восстановление коронарной микроциркуляции, несмотря на восстановление кровотока в ИСА [20]. МСО возникает в результате нарушения коронарной микроциркуляции в бассейне ИСА, несмотря на восстановление кровотока. Патологическими механизмами МСО являются вазоконстрикция микроциркуляторного русла, дистальная эмболизация элементами атеросклеротической бляшки, комплексами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов [21]. Механизмы вазоконстрикции в настоящее время изучены недостаточно. Одним из них может быть ишемическое повреждение эндотелия, показанное на животных моделях с ОИМпСТ [22]. Микроэмболизация, в свою очередь, стимулирует воспалительный ответ. Так, в участках МСО отмечается агрегация лейкоцитов, которые не только создают дополнительный механический барьер кровотоку, но и нарушают вазодилатацию капилляров за счет запуска механизмов оксидативного стресса [23]. При МРТ с контрастированием МСО – это темные «гипоинтенсивные» зоны внутри области, накопившей контрастный препарат (зоны инфаркта). Несмотря на успешную реперфузионную терапию, частота встречаемости МСО у больных ОИМпСТ составляет около 50% [24–26]. Как само наличие МСО, так и степень ее выраженности связаны с ухудшением показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, большим размером ИМ, диффузными изменениями в ткани непораженного миокарда. МСО является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз больных с ИМпСТ. Так, МСО оказался независимым предиктором смерти от всех причин и госпитализаций по поводу СН у данной категории больных. Размер МСО более 1,4% от массы ЛЖ является независимым предиктором смерти от всех причин, рецидивов ИМ и увеличения числа госпитализаций по поводу СН в течение года ($p < 0,001$) [4]. Стоит отметить, что МСО является неблагоприятным прогностическим признаком даже в случае сохраненной сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ $> 50\%$) [27]. По данным мета-анализа Van Kranenburg с соавт., включавшего более 1025 больных ИМпСТ, МСО также оказалась независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, развития СН и повторных инфарктов в течение двух лет [21]. Известным фактором риска развития МСО, как и в случае с увеличением размера ОИМ, является

задержка проведения реперфузионной терапии, а признаком неоптимального результата реваскуляризации является неполная резольвция сегмента ST после проведения ЧКВ [3]. По данным исследования Ndrepera с соавт. [28], возникновение МСО ассоциировалось с увеличением объема некроза миокарда. Наше исследование подтвердило эти результаты. Многофакторный анализ показал прямую зависимость между увеличением размера ИМ и риском развития МСО, а именно риск развития МСО возрастал при увеличении размера ИМ более 18,8% включительно от массы миокарда ЛЖ. Эти результаты согласовывались с результатами анализа связи МСО и лабораторных показателей, который показал наличие достоверной связи между маркерами повреждения миокарда (КФК, ВНР) и риском развития МСО. Анализ анамнестических факторов и частоты МСО показал наличие достоверной связи между СД 2 типа и риском развития МСО. Выше уже высказывались предположения о развитии МСО на фоне исходно скомпрометированного микрососудистого русла. Так, причиной возникновения этого феномена может быть эндотелиальная дисфункция, распространенной причиной которой является СД 2 типа.

При оценке влияния лабораторных показателей на риски развития МСО вероятность ее возникновения достоверно возросла с повышением уровня ВНР ≥ 276 пг/мл, КФК ≥ 160 ЕД/л ($p < 0,05$). В более ранних исследованиях независимыми предикторами МСО (оценивавшейся путем инвазивного измерения индекса микрососудистого сопротивления) являлись повышенные значения уровня ВНР и D-димера [29].

Гетерогенная зона

В ряде патоморфологических исследований было показано, что зона инфаркта является морфологически неоднородной. В ее структуру входит ядро, представленное в остром периоде ИМ некротизированными кардиомиоцитами, а по мере формирования рубца – фиброзной тканью; и гетерогенная зона, представляющая собой пограничный участок между областью ИМ и неповрежденным миокардом, которая состоит из некротизированных, находящихся в состоянии ишемии и интактных кардиомиоцитов [30–32]. На изображениях МРТ с отсроченным контрастированием гетерогенная зона определяется как область, где ИС составляет менее 50% от максимальной ИС в зоне инфаркта, но больше максимальной ИС в области, удаленной от зоны ИМ [33]. Гетерогенная зона изначально привлекла внимание как область, обладающая высоким аритмогенным потенциалом. Проводимость в перинфарктной гетерогенной зоне изменяется за счет короткого рефрактерного периода и замедления скорости проведения электрических импульсов, таким образом образуя субстрат для развития желудочковых аритмий [34–36]. Еще в конце 70-х годов рядом авторов при электрофизио-

логических исследованиях у больных с постинфарктным кардиосклерозом (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 [37, 38]. Более поздние исследования подтвердили, что механизмом развития устойчивых пароксизмов ЖТ у больных с ПИКС является формирование очагов re-entry, которые образуются за счет сочетания жизнеспособных кардиомиоцитов и фиброзной ткани, преимущественно на границе рубца [39]. В последующем было показано, что увеличение размера гетерогенной зоны приводит к увеличению частоты развития желудочковых аритмий [5]. Эти данные были подтверждены в ряде других исследований у пациентов с ПИКС [32, 40–42]. 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 [43], которые приводят к большей неоднородности миокарда. По результатам нашего исследования, увеличение размеров гетерогенной зоны коррелировало со всеми оценивавшимися биомаркерами (BNP, СРБ, КФК). Ранее проведенные исследования уровня СРБ у больных, перенесших ИМ, показали связь данного маркера с частотой аритмических событий и количеством срабатываний ИКД [44, 45]. Уровни BNP и КФК, как маркеры дисфункции ЛЖ и объема поражения миокарда, могут отражать размер зоны, в которой сочетаются некротизи-

рованные, обратимо поврежденные и интактные кардиомиоциты, то есть гетерогенной зоны.

Развитие методик МРТ сердца позволило выявить ряд характеристик инфарктной зоны, влияние которых на прогноз больных уже подтверждено в большом количестве исследований и данными мета-анализов. Оценка совокупности клинико-anamnestических и лабораторных данных пациента, имеющих достоверную связь с отдельными МР-характеристиками ОИМ, могут дать важную дополнительную информацию о прогнозе после выписки из стационара. Требуется проведение более масштабных исследований для изучения влияния различных факторов на неблагоприятные МР-характеристики ОИМ.

Заключение

По результатам нашего исследования, независимыми предикторами развития МСО были определены СД 2 типа, размер ИМ более 18,8% включительно, уровни BNP ≥ 276 пг/мл и КФК ≥ 160 ЕД/л. Увеличение размера гетерогенной зоны (фактор риска внезапной сердечной смерти) коррелировало с увеличением возраста пациентов и повышением уровней BNP, КФК и СРБ. Рост уровней КФК и BNP также ассоциировался с большим размером ИМ. Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между величиной гетерогенной зоны, размером ИМ и величиной МСО выявлено не было ($p > 0,05$).

Конфликта интересов нет.

Статья поступила 21.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3(1):e000405. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000405
2. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*. 2018;137(18):1949–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693
3. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1674–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.069
4. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M et al. Comprehensive Prognosis Assessment by CMR Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(12):1217–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1194
5. Kazbanov IV, ten Tusscher KHJW, Panfilov AV. Effects of Heterogeneous Diffuse Fibrosis on Arrhythmia Dynamics and Mechanism. *Scientific Reports*. 2016;6(1):20835. DOI: 10.1038/srep20835
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
8. Costello BT, Stub D, Hare J, Ellims AH, Wang X, Smith K et al. Comparison of Magnetic Resonance Analysis of Myocardial Scarring With Biomarker Release Following S-T Elevation Myocardial Infarction. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(3):397–405. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.02.007
9. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies: Insights From Randomized Controlled Trials. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(3):230–40. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.008
10. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen E-L, Simonetti O et al. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation*. 1999;100(19):1992–2002. DOI: 10.1161/01.CIR.100.19.1992
11. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, Arheden H, Bax J, Berry C et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(2):238–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.024
12. Stukalova O.V., Meladze N.V., Butorova E.A., Pevzner D.V., Ternovoy S.K. Cardiac MRI in patient with isolated myocardial infarction of the right ventricle. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(3):268–72. [Russian: Стукалова О.В., Меладзе Н.В., Буторова Е.А., Певзнер Д.В., Терновой С.К. МР-томография сердца у паци-

- ента с изолированным инфарктом правого желудочка. Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. 2018;8(3):268-72]
13. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, Hegland D, Kim HW, Hayes B et al. Assessment of Myocardial Scarring Improves Risk Stratification in Patients Evaluated for Cardiac Defibrillator Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(5):408–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.070
 14. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P et al. 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. *Heart*. 2008;94(6):730–6. DOI: 10.1136/hrt.2007.122622
 15. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786–94. DOI: 10.1161/01.CIR.56.5.786
 16. Stensjøen AL, Hommerstad A, Halvorsen S, Arheden H, Engblom H, Erlinge D et al. 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. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2020;25(6):e12784. DOI: 10.1111/ane.12784
 17. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Chapter 32. Cabaniss CD. Creatine Kinase. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors -Boston: Butterworths;1990. - 1087 p. ISBN 978-0-409-90077-4
 18. Wright GA, Struthers AD. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2006;92(2):149–51. DOI: 10.1136/hrt.2003.018325
 19. Kleczyński P, Legutko J, Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Zdzienicka J et al. Predictive Utility of NT-pro BNP for Infarct Size and Left Ventricle Function after Acute Myocardial Infarction in Long-Term Follow-Up. *Disease Markers*. 2013;34(3):199–204. DOI: 10.1155/2013/981968
 20. Krug A, De Rochemont WDM, Korb G. Blood Supply of the Myocardium after Temporary Coronary Occlusion. *Circulation Research*. 1966;19(1):57–62. DOI: 10.1161/01.RES.19.1.57
 21. Abbas A, Matthews GH, Brown IW, Shambrook JS, Peebles CR, Harden SP. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *The British Journal of Radiology*. 2015;88(1047):20140470. DOI: 10.1259/bjr.20140470
 22. Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(4):873–82. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.009
 23. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):68. DOI: 10.1186/1532-429X-14-68
 24. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):940–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012
 25. Van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A et al. Prognostic Value of Microvascular Obstruction and Infarct Size, as Measured by CMR in STEMI Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):930–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010
 26. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2019;125(2):245–58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315344
 27. Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, Coco S, Agati L, De Luca L et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. *European Radiology*. 2019;29(5):2369–77. DOI: 10.1007/s00330-018-5895-z
 28. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA et al. 5-Year Prognostic Value of No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2383–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.054
 29. Erkol A, Pala S, Oduncu V, Turan B, Karabay CY, Akgün T et al. Predictors of Microvascular Obstruction Assessed by the Index of Microcirculatory Resistance Following Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(18):C3. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.018
 30. Breithardt G, Borggreffe M, Martinez-Rubio A, Budde T. Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias. *European Heart Journal*. 1989;10(Suppl E):9–18. DOI: 10.1093/eurheartj/10.suppl_E.9
 31. Castellanos A, Lemberg L, Arcebal AG. Mechanisms of Slow Ventricular Tachycardias in Acute Myocardial Infarction. *Diseases of the Chest*. 1969;56(6):470–6. DOI: 10.1378/chest.56.6.470
 32. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK et al. Infarct Tissue Heterogeneity by Magnetic Resonance Imaging Identifies Enhanced Cardiac Arrhythmia Susceptibility in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568
 33. Robbers LFHJ, Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, Beek AM, Kemme MJB et al. Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(12):1150–8. DOI: 10.1093/ehjci/jet111
 34. Wu T-J, Ong JJC, Hwang C, Lee JJ, Fishbein MC, Czer L et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(1):187–96. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00184-3
 35. Gucuk Ipek E, Nazarian S. Cardiac magnetic resonance for prediction of arrhythmogenic areas. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015;25(7):635–42. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.02.012
 36. Franco A, Javidi S, Ruehm SG. Delayed Myocardial Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Radiology Case Reports*. 2015;9(6):6–18. DOI: 10.3941/jrcr.v9i6.2328
 37. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms. *Circulation*. 1978;57(3):431–40. DOI: 10.1161/01.CIR.57.3.431
 38. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A. Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*. 1978;57(4):659–65. DOI: 10.1161/01.CIR.57.4.659
 39. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988;77(3):589–606. DOI: 10.1161/01.CIR.77.3.589
 40. Roes SD, Borleffs CJW, van der Geest RJ, Westenberg JJM, Marsan NA, Kaandorp TAM et al. Infarct Tissue Heterogeneity Assessed With Contrast-Enhanced MRI Predicts Spontaneous Ventricular Arrhythmia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):183–90. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.826529
 41. Wu KC, Gerstenblith G, Guallar E, Marine JE, Dalal D, Cheng A et al. Combined Cardiac Magnetic Resonance Imaging and C-Reactive Protein Levels Identify a Cohort at Low Risk for Defibrillator Firings and Death. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(2):178–86. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.968024
 42. Iles L, Pfluger H, Lefkowitz L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM et al. Myocardial Fibrosis Predicts Appropriate Device Therapy in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):821–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.062
 43. Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD. 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. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988;63(2):137–46. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)64946-5
 44. Blangy H, Sadoul N, Dousset B, Radauceanu A, Fay R, Aliot E et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace*. 2007;9(9):724–9. DOI: 10.1093/europace/eum102
 45. Biasucci LM. C reactive protein is associated with malignant ventricular arrhythmias in patients with ischaemia with implantable cardioverter-defibrillator. *Heart*. 2006;92(8):1147–8. DOI: 10.1136/hrt.2005.065771