

Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Павлюкова Е. Н., Усов В. Ю., Марков В. А., Рябов В. В.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр, РАН»

«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ МИКРОСОСУДИСТОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

<i>Цель</i>	Сравнить влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в отдаленный период.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 60 пациентов с первичным ИМпST. На 2-е сутки после острого коронарного осложнения всем исследуемым проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с парамагнитным контрастным усилением. Геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ) визуализировалось как слабоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме. Микрососудистая обструкция (МСО) определялась как слабоинтенсивные участки в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery». Затем всем пациентам выполнялся стандартный протокол ЭхоКГ на 7-е сутки и через 3 мес после инфаркта миокарда (ИМ).
<i>Результаты</i>	По результатам МРТ сердца с контрастированием показаны разные фенотипы микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМ: отсутствие повреждения (n=19), изолированная МСО (n=10), изолированное ГПМ (n=9) и комбинация МСО с ГПМ (n=22). Наличие комбинации ГПМ с МСО ассоциировалось со сниженной сократительной функцией ЛЖ и расширением камер сердца. Изолированная МСО также продемонстрировала более низкую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с таковой у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда. Изолированное ГПМ не влияло на сократительную функцию ЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде. Размер МСО, выраженный в процентном отношении к ЛЖ, прогнозировал снижение ФВ ЛЖ как в ранний, так и поздний постинфарктный период.
<i>Заключение</i>	Комбинация МСО с ГПМ при первичном ИМпST прямо коррелирует с увеличением объемных показателей и снижением сократительной функции ЛЖ через 3 мес после события. Изолированная МСО также ассоциируется с более низкой ФВ ЛЖ, в отличие от таковой у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда, при этом размер МСО прямо коррелирует со снижением сократительной функции ЛЖ. Структурно-функциональные значения ЛЖ при изолированном феномене ГПМ в отдаленный постинфарктный период находятся в пределах нормы.
<i>Ключевые слова</i>	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; микрососудистое повреждение миокарда; микрососудистая обструкция; феномен no-reflow; геморрагическое пропитывание миокарда
<i>Для цитирования</i>	Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of Microvascular Injury Various Types on Function of Left Ventricular in Patients With Primary Myocardial Infarction With ST Segment Elevation. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(5):23–31. [Russian: Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):23–31].
<i>Автор для переписки</i>	Алексеева Яна Валерьевна. E-mail: marckova.yanochka@yandex.ru

Введение

Лечение пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) – одна из наиболее изученных проблем в кардиологии. Разработанные алгоритмы позволили значительно снизить смертность, а также улучшить качество и прогноз жизни пациентов после ИМ. В связи с этим возникает закономерный вопрос, насколько исчерпан потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда у больных во время и после ИМ?

Несмотря на то что современные технологии коронарной реперфузии – первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и фармакоинвазивная стратегия – эффективно восстанавливают кровоток в эпикардиальной артерии, отсутствие перфузии на микрососудистом уровне значительно снижает эффективность процедуры. Развитие современных диагностических инструментов визуализации сердца и сосудов актуализировало проблему микрососудистого повреждения миокарда у паци-

ентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), выявлены его гиподиagnostика и гетерогенность [1]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что более 50% пациентов с ИМпST после первичного ЧКВ имели признаки микрососудистого повреждения миокарда [2, 3]. Известно, что его основу представляют феномены микрососудистой обструкции (МСО) и геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ) [4, 5].

Наиболее изученной является МСО, также известная как феномен no-reflow. Согласно проведенному мета-анализу, МСО, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), встречалась в исследованиях от 40 до 80% случаев у пациентов с ИМпST после успешно проведенной реваскуляризации инфарктсвязанной коронарной артерии (КА). Установлено, что наличие МСО ассоциировано с дезадаптивным постинфарктным ремоделированием, а также вне зависимости от снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [6].

В последнее время возрос интерес к феномену ГПМ, который, по данным крупных исследований, регистрируется в 40% случаев у пациентов с ИМпST при выполненной механической реперфузии. Прогностическая роль ГПМ активно изучается. Согласно лидирующему мнению, ГПМ ассоциируют с более выраженной микрососудистой дисфункцией, связанной с большим объемом повреждения миокарда и более неблагоприятным прогнозом, чем при МСО [3, 5]. В работе D. Carrick и соавт. [7] показано, что ГПМ является сильным независимым прогностическим фактором развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. При этом большинство исследований указывают на то, что ГПМ встречается только у пациентов с МСО, однако в ряде работ описано небольшое число пациентов, у которых развивается изолированный феномен ГПМ [8, 9]. Ввиду гетерогенности микрососудистого повреждения миокарда, включающей изолированные МСО или ГПМ, а также их комбинацию, актуальным представляется вопрос об их влиянии на структурно-функциональные изменения миокарда в поздний постинфарктный период.

Цель

Сравнить влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с первичным ИМпST в отдаленный период.

Материал и методы

За период с марта 2018 г. по февраль 2019 г. в исследование последовательно были включены 60 пациентов с первичным ИМпST, поступивших в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в первые 12 ч от начала заболевания. Всем больным выполняли экстренную реперфузию ин-

фарктсвязанной КА. Для коронарной реперфузии применяли два метода – первичное ЧКВ (n=21) и фармакоинвазивную стратегию (n=39). Выбор тактики реперфузии проводили на догоспитальном этапе согласно Европейским рекомендациям по ИМпST [10]. Критериями исключения были отказ пациента, повторный ИМ, выполнение ранее реваскуляризации КА, нестабильная гемодинамика (Killip III–IV), острые психические расстройства, тяжелая сопутствующая патология и противопоказания к выполнению МРТ миокарда. Все пациенты перед включением подписывали информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, идентификационный номер исследования NCT03677466.

На 2-е сутки после острого коронарного осложнения всем исследуемым проводили МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением на томографе Toshiba Vantage Titan, с индукцией магнитного поля 1,5 Т. МРТ выполняли на основе базового кардиологического пакета Cardiac с получением изображений миокарда с синхронизацией с электрокардиограммой и дыханием. Для контрастного исследования был использован препарат на основе хелатов гадолиния. Протокол МРТ сердца включал стандартные импульсные последовательности – ИП (ИП TSE T2-взвешенная последовательность «темная кровь», T1-взвешенная последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани) – по короткой оси в двухкамерной проекции; динамические последовательности (ИП GRE-SSFP «светлая кровь») – по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух-, четырехкамерной проекции; МРТ с отсроченным контрастированием через 8–15 мин после внутривенного введения контрастного препарата (ИП GRE IR с подбором времени инверсии, TSE T1) – по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух- и четырехкамерной проекции.

ИМ оценивали по следующим критериям: очаговое усиление интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях, контрастирование на изображениях в отсроченную фазу контрастирования в последовательности инверсия–восстановление – «Inversion recovery» и накопление контрастного вещества в сегментах миокарда, соответствующих бассейнам кровоснабжения КА. ГПМ визуализировали как слабоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме. МСО определяли как слабоинтенсивные участки в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery».

ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 («GE, Healthcare», США) в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана,

папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 2 и 4 камер, а также по длинной оси ЛЖ) с использованием матричного датчика М55 (1,5–4,6 МГц). Стандартную ЭхоКГ выполняли на 7-й день после ИМ и через 90±10 дней. Протокол ЭхоКГ был основан на рекомендациях Американской и Европейской ассоциаций по эхокардиографии. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО и КДО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ вычисляли с использованием метода Симпсона из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер. При увеличении КСО и/или КДО на 20% и более через 3 мес после острого ИМ ремоделирование ЛЖ расценивали как неблагоприятное.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценива-

ли с помощью критерия U Манна–Уитни. Для определения значимости различий при множественном сравнении применялся критерий Краскела–Уоллиса. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, критерия F Фишера. Силу связи между изученными признаками определяли с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки связи различных факторов использовали методы логистической регрессии. Для оценки качества предсказательной ценности проведенного логистического анализа в прогнозировании снижения сократительной функции ЛЖ использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Согласно результатам МРТ сердца с контрастированием, у 41 (68,3%) пациента визуализировано микрососудистое повреждение миокарда. В зависимости от фе-

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда

Показатель	1-я группа (n=19; микрососудистое повреждение миокарда отсутствует)	2-я группа (n=10; изолированная МСО)	3-я группа (n=9; изолированное ГПМ)	4-я группа (n=22; сочетание МСО и ГПМ)
Возраст, годы	59 [49; 66]	63 [59; 67]	65 [62; 69]	62 [55; 65]
Пол: м/ж	15/4	8/2	6/3	17/5
ИМТ, кг/м ²	26 [24; 30]	34,6 [27,3; 36,3]	25,01 [21,5; 29,05]	28,23 [26,7; 31]
GRACE, %	2 [1; 3]	3 [1; 5]	4 [2; 5,5]	2 [1; 4]
Время боль–реперфузия, мин	130 [91; 160]	205 [140; 227]	113 [100; 179]	193 [95; 400]
Способ реперфузии (ФИС/первичное ЧКВ)	14/5	7/3	5/4	10/12
Локализация ИМ, абс. (%)				
• передний	10 [52,6]	4 [40]	4 [44,4]	16 [72,7]
• нижний	9 [47,4]	6 [60]	5 [55,6]	6 [27,3]
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	18 [94,7]	8 [80]	8 [88,9]	20 [90,9]
Сахарный диабет, абс. (%)	2 [10,5]	2 [20]	2 [22,2]	7 [31,8]
Ожирение, абс. (%)	6 [31,6]	6 [60]	9 [100]	7 [26,3]
Дислипидемия, абс. (%)	18 [94,7]	9 [90]	9 [100]	21 [95,5]
Курение,	16 [84,2]	5 [50]	7 [77,8]	15 [68,2]
КФК-МВ, ед/л	60 [25; 77]	121 [92; 166]*	59 [30,1; 219]	138 [68; 389] [†]
Тропонин-I, нг/мл	4,66 [2,2; 34,7]	25,5 [15,2; 87,8]*	20,9 [18; 42,2]	46,5 [14,3; 96,8] [†]
Killip, абс. (%)				
• I	15 [78,9]	7 [70]	8 [88,9]	16 [72,7]
• II	4 [21,1]	3 [30]	1 [11,1]	6 [27,3]
Кровоток по TIMI ≤1 до ЧКВ, абс. (%)	1 [5,5]	3 [30]	2 [22,2]	8 [36,4]
Кровоток по TIMI 3 после ЧКВ, абс. (%)	18 [94,7]	9 [90]	9 [100]	17 [77,3]
Одно-/двух-/трехсосудистое поражение, n	3/7/9	5/3/2	0/4/5	4/10/8
No-reflow по КГ после ЧКВ, абс. (%)	–	–	–	3 [13,6]
Объем поврежденной ткани по МРТ, %	10 [8; 18]	17,3 [12; 30]	23,2 [9; 25]	24,8 [17,5; 35] [†]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютного числа (%). Различия статистически значимы ($p < 0,05$) [†] – между группой сочетания МСО и ГПМ и группой без микрососудистого повреждения миокарда; * – между группой с изолированной МСО и группой без микрососудистого повреждения миокарда. ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда; МСО – микрососудистая обструкция; ИМТ – индекс массы тела; ФИС – фармакоинвазивная стратегия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМ – инфаркт миокарда; КФК – креатинфосфокиназа; КГ – коронарография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

нотипа микрососудистого повреждения миокарда пациенты были разделены на 4 группы: в 1-ю группу вошли 19 (31,7%), у которых микрососудистое повреждение миокарда отсутствовало; у 10 (16,7%) пациентов 2-й группы встречался изолированный феномен МСО; у 9 (15%) пациентов 3-й группы визуализировался изолированный феномен ГПМ; 4-ю группу составили 22 (36,6%) пациента с сочетанием МСО и ГПМ.

Клинико-anamнестические характеристики пациентов в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда подробно описаны нами ранее (табл. 1) [9].

К визиту через 3 мес после индексного коронарного осложнения был потерян контакт с 3 пациентами, поэтому ЭхоКГ была выполнена 57 пациентам. Структурно-функциональные параметры ЛЖ по данным ЭхоКГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения

миокарда в поздний постинфарктный период представлены в табл. 2. Интегральные показатели ЭхоКГ статистически значимо не отличались от нормы независимо от наличия поражения микрососудистого русла. Это можно объяснить тем, что в исследование не включались пациенты, находившиеся в тяжелом состоянии, а всем обследованным больным реперфузионная терапия была выполнена в ранние сроки от начала заболевания [11].

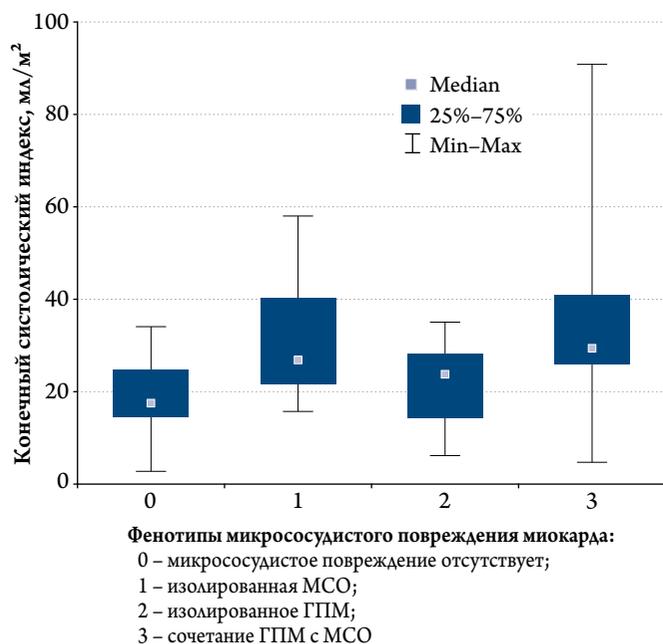
Сравнительный анализ объемных показателей через 3 мес после ИМ по данным ЭхоКГ показал статистически значимые различия в группе комбинации МСО с ГПМ и у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда. У пациентов с комбинацией МСО и ГПМ отмечалась наиболее выраженная дилатация полости ЛЖ: КСИ (29,3 [26; 40,9] мл/м² против 17,7 [14,4; 24,6] мл/м²; p=0,001) (рис. 1), а также КДИ (68,1 [60,3; 76,3] мл/м² против 61,2 [45,6; 70,7] мл/м²;

Таблица 2. Показатели эхокардиографии через 3 мес от первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпST

Показатель	Все пациенты (n=57)	Отсутствие микрососудистого повреждения миокарда (n=18)	Изолированная МСО (n=10)	Изолированное ГПМ (n=9)	Сочетание ГПМ с МСО (n=20)
КДР ЛЖ, мм					
исходно	48 [45; 51]	46 [45; 50]	50 [46; 53]	49 [46,5; 50,5]	48 [44; 51]
через 90 дней	50 [46; 53]	47 [41; 51]	51,5 [48; 55]	47 [43; 50]	51 [46,5; 54]
% изменения через 90 дней	2,12 [-3,1; 8,3]	0 [-6,6; 2,1]	0,9 [-0,5; 13,3]	1,04 [-3,5; 4,7]	2,2 [0; 13,3]
КСП ЛЖ, мм					
исходно	31 [30; 34]	31,5 [30; 36]	31,5 [30; 39]	30 [28; 31,5]	32 [30; 34]
через 90 дней	33 [31; 36]	32,5 [23; 36]	31 [29; 39]	30 [27; 33] ^{§§}	35 [32; 43] ^{††}
% изменения через 90 дней	3,2 [-2,8; 13,4]	0 [-11,1; 3,1]	-1,2 [-4,6; 3,7]	3,5 [-6; 12,3]	9,3 [3,2; 27,5]
КДО, мл					
исходно	100 [88; 120]	95 [81; 109]	104,5 [85; 124]	99 [88,5; 105]	105 [92; 124]
через 90 дней	118,5 [99; 140]	114 [93; 126]	129 [113; 144]	101,5 [87; 115] ^{§§}	124 [109; 144]
% изменения через 90 дней	8,8 [-1,73; 36,6]	0 [-5,3; 22,5]	11,1 [-0,2; 39,6]	4,08 [-8,7; 13,6]	26,2 [1,2; 42,6]
КСО, мл					
исходно	42 [35; 53]	35,5 [30; 44]	40 [36; 60]	33,5 [31; 45] [§]	53 [43; 61] [†]
через 90 дней	50 [37,5; 60]	34 [31; 41]	58 [44,5; 85,5] [*]	43 [28; 50] ^{§§}	55 [50; 76] ^{††}
% изменения через 90 дней	8,5 [-11,4; 37,5]	0 [-26,6; 25,5]	28,7 [0,8; 103]	5,8 [-9,1; 23,7]	4,25 [-5,4; 45,6]
КДИ, мл/м²					
исходно	53 [45,9; 58,1]	49,9 [43,5; 54,7]	53,9 [45,3; 65,7]	51,5 [45,05; 56,8]	54,3 [50; 64,9]
через 90 дней	64,9 [54; 75]	61,2 [45,6; 70,7]	67 [57,4; 87,6]	54,9 [46,2; 66,7] ^{§§}	68,1 [60,3; 76,3]
% изменения через 90 дней	20,23 [0,34; 46,2]	15,1 [-10,2; 38,6]	25,5 [5,5; 45,5]	6,2 [-7,4; 17]	43,2 [2,9; 63,9]
КСИ, мл/м²					
исходно	22,2 [18,6; 27,9]	18,9 [16,1; 22,7]	19,9 [18,6; 29,8]	19,1 [15,7; 24,1] [§]	27,9 [24; 33,4] [†]
через 90 дней	26,2 [19,6; 32,9]	17,7 [14,4; 24,6]	26,9 [21,5; 40,2] [*]	23,9 [14,2; 28,2] ^{§§}	29,3 [26; 40,9] ^{††}
% изменения через 90 дней	10,8 [-10,7; 47,3]	1,21 [-26,7; 46,9]	29,6 [2,1; 45,2]	7,4 [-8,7; 28,6]	8,2 [-6,2; 57,7]
ФВ ЛЖ, %					
исходно	58 [51; 65]	64 [60; 68]	56 [51; 61] [*]	62,1 [58; 66] [§]	49 [47; 56] [†]
через 90 дней	59 [51; 66]	65 [62; 70]	55 [54; 66]	61,5 [54; 71] ^{§§}	51 [46; 59] ^{††}
% изменения через 90 дней	1,83 [-7,9; 14,7]	7,5 [0; 15]	0,94 [-7,4; 5,5]	2,3 [-7,1; 4,7]	1,9 [-4,6; 21,6]

Различия статистически значимы (p<0,05) между группой без микрососудистого повреждения миокарда и [†] – группой ГПМ с МСО исходно, ^{††} – группой ГПМ с МСО через 90 дней, ^{*} – группой изолированной МСО; между группой с сочетанием ГПМ с МСО и [§] – группой изолированного ГПМ исходно; ^{§§} – группой изолированного ГПМ через 90 дней. ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда; МСО – микрососудистая обструкция; КДР – конечный диастолический размер; КСП – конечный систолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КДИ – конечный диастолический индекс; КСИ – конечный систолический индекс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Рисунок 1. Сравнение КСИ через 90±10 дней после острого инфаркта миокарда по данным ЭхоКГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда

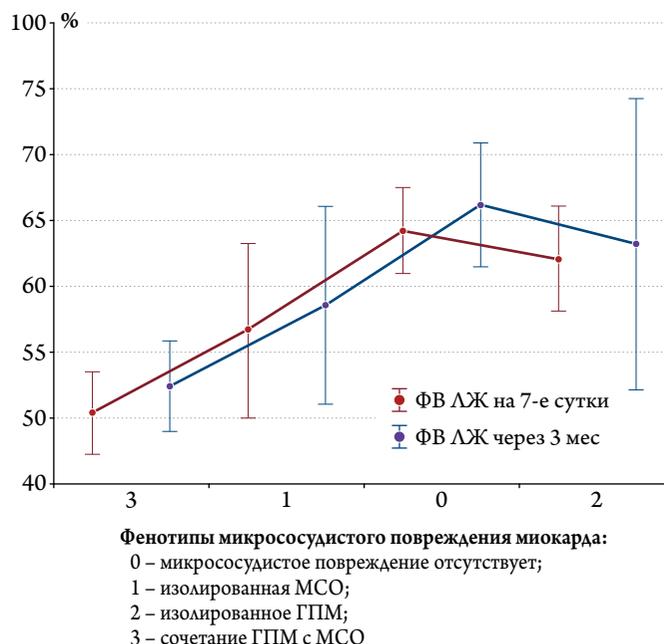


КСИ – конечный систолический индекс; ИМ – инфаркт миокарда; ЭхоКГ – эхокардиография; МСО – микрососудистая обструкция; ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

$p=0,08$). В группе пациентов с изолированной МСО КСИ был значительно больше, чем у больных без микрососудистого повреждения миокарда: 26,9 [21,5; 40,2] мл/м² против 17,7 [14,4; 24,6] мл/м² ($p=0,04$) соответственно. В группе пациентов с изолированным ГПМ объемные показатели ЛЖ были сопоставимы с таковыми в группе без микрососудистого повреждения миокарда и при этом были значительно меньше, чем в группе с сочетанием ГПМ с МСО, в частности меньше был КСИ (23,9 [14,2; 28,2] мл/м² против 29,3 [26; 40,9] мл/м²; $p=0,01$) (табл. 2).

Динамика объемных параметров ЛЖ в ранний и поздний постинфарктные периоды в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда представлена в табл. 2. При анализе динамики КСО и КДО ЛЖ у всех включенных в исследование пациентов неблагоприятное ремоделирование ЛЖ было выявлено у 19 (33,3%). Изучая связь развития неблагоприятного ремоделирования миокарда в зависимости от наличия разных фенотипов микрососудистого его повреждения, у 8 (42,1%) пациентов выявили сочетание феноменов микрососудистого повреждения миокарда, у 5 (26,3%) определялась изолированная МСО, у 2 (10,5%) – изолированное ГПМ и у 4 (21,1%) микрососудистые повреждения миокарда отсутствовали. Несмотря на то что наиболее часто неблагоприятное ремоделирование ЛЖ развивалось у пациентов с комбинацией МСО с ГПМ, корреляция между этими процессами не достигла статистической значимости.

Рисунок 2. Динамика ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда

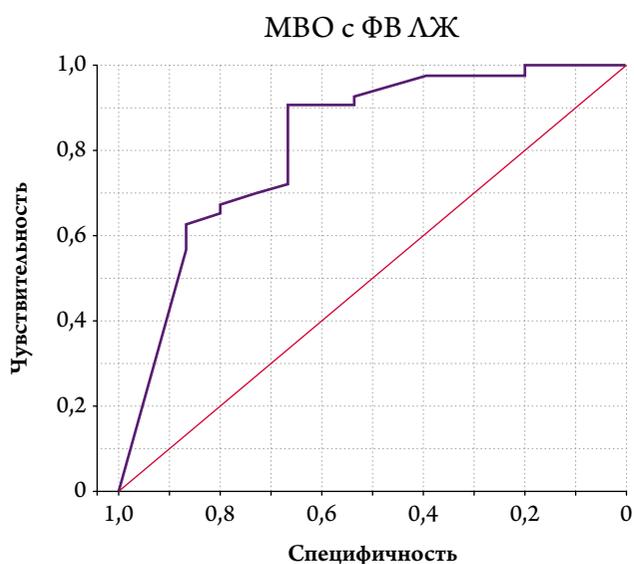


ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; МСО – микрососудистая обструкция; ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

На рис. 2 представлена ФВ ЛЖ на 7-е сутки после ИМ и через 3 мес после индексного коронарного осложнения. Во всех группах независимо от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда наблюдалось улучшение сократительной функции ЛЖ. Однако у пациентов с комбинацией МСО и ГПМ сократительная функция ЛЖ была значительно ниже, чем при изолированных вариантах микрососудистого повреждения миокарда или без повреждения: 51 [46; 59] % против 55 [54; 66] % и 61,5 [54; 71] % при изолированных МСО и ГПМ соответственно. Установлено, что сочетание феноменов ГПМ и МСО является независимым предиктором снижения сократительной функции миокарда по данным логистического регрессионного анализа в поздний постинфарктный период – отношение шансов (ОШ) 0,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–18,87 ($p=0,01$). Наличие изолированного ГПМ не показало влияния на ФВ ЛЖ (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,99–1,18; $p=0,07$). Изолированная МСО продемонстрировала статистически значимую связь со снижением ФВ ЛЖ по данным сравнительного анализа, в то же время логистический регрессионный анализ данных взаимосвязей не продемонстрировал.

Размер МСО, выраженный в процентном отношении к площади ЛЖ, составил 1 [0,9; 3] %. Размер МСО в зависимости от фенотипа статистически значимо не различался: 1 [0,8; 3] % при изолированной МСО и 1,5 [0,7; 6,3] % при сочетании МСО с ГПМ. Однако наблюдалась тенденция к большему размеру МСО при ее сочетании

Рисунок 3. ROC-анализ связи размера МСО с ФВ ЛЖ, измеренной с помощью ЭхоКГ, через 3 мес после острого ИМ (AUC=0,82)



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; МСО – микрососудистая обструкция; ГПМ – геморагическое пропитывание миокарда; ИМ – инфаркт миокарда.

с ГПМ. Размер ГПМ был сопоставим с МСО и составил 1 [1; 3] %. Не наблюдалось различий в размере ГПМ независимо от варианта – изолированного или комбинации с МСО: 1 [0,7; 1,4] и 1 [0,6; 2,2] % соответственно.

Проведена оценка влияния размеров МСО и ГПМ на сократительную функцию ЛЖ в поздний постинфарктный период. Корреляционный анализ показал умеренную обратную связь между размером ГПМ и ФВ ЛЖ ($R=-0,43$; $p=0,0007$), а также связь между размером МСО и ФВ ЛЖ ($R=-0,60$; $p=0,000002$). По результатам логистического регрессионного анализа, размер МСО статистически значимо коррелирует со снижением сократительной функции ЛЖ как в ранний (ОШ 1,6; 95% ДИ 0,3–2,28; $p<0,05$), так и в поздний постинфарктный период (ОШ 1,6; 95% ДИ 0,3–2,28; $p<0,05$). Применение ROC-анализа продемонстрировало, что площадь МСО способна с чувствительностью 91% и специфичностью 67% прогнозировать снижение ФВ ЛЖ (рис. 3).

Обсуждение

В отечественной научной литературе имеются единичные опубликованные работы, исследующие гетерогенность микрососудистого повреждения миокарда при ИМ с помощью МРТ сердца с контрастным усилением [9, 12]. В предыдущих публикациях нами были подробно описаны клинико-лабораторные характеристики пациентов в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда, а также детально оценены показатели сократительной функции ЛЖ в ранний постин-

фарктный период при ГПМ [13]. Настоящая работа является продолжением изучения прогностической роли разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с ИМпСТ.

Согласно результатам настоящего исследования, наибольший вклад в снижение сократительной функции ЛЖ и последующее неблагоприятное ремоделирование ЛЖ вносит комбинация ГПМ с МСО. Данные литературы также указывают на ассоциацию сочетания ГПМ с МСО с наиболее неблагоприятным отдаленным прогнозом у пациентов с ИМпСТ. В работе A. N. Mather и соавт. [14] показано, что у пациентов с комбинацией ГПМ и МСО через 3 мес после индексного коронарного осложнения наблюдалось расширение ЛЖ, преимущественно за счет КДО, и отсутствовало улучшение сократительной функции ЛЖ.

Менее выраженное снижение ФВ и расширение ЛЖ в поздний постинфарктный период обуславливала изолированная МСО. Наши данные согласуются с результатами опубликованных работ: в исследовании D. Carrick и соавт. [7] изолированная МСО при ИМпСТ визуализировалась реже, чем ее комбинация с ГПМ (у 32 и 101 пациента соответственно). Авторами продемонстрировано более выраженное влияние комбинации МСО с ГПМ, чем изолированной МСО на сократительную функцию и размер ЛЖ. В работе S. J. Reinstadler и соавт. [8] также описана тенденция к более частому развитию неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанием МСО и ГПМ по сравнению с теми, у кого выявлялась изолированная форма МСО.

Наименее изученным является изолированный феномен ГПМ. Ранее в исследованиях появление ГПМ тесно связывали с наличием МСО, объясняя, что развитие экстравазации эритроцитов в миокард обусловлено более выраженным повреждением микрососудистого русла [5]. Однако в работе S. J. Reinstadler и соавт. [8] было показано, что у 2% пациентов встречался изолированный вариант ГПМ. В нашем исследовании данный фенотип микрососудистого повреждения миокарда регистрировался в 15% случаев. В предыдущей работе нами впервые было описано, что изолированное ГПМ не оказывает значимого влияния на структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ в ранний постинфарктный период [13]. В настоящей работе впервые проведена оценка сократительной функции и размеров ЛЖ через 3 мес после индексного коронарного осложнения у пациентов с изолированным ГПМ. Показано, что фенотип изолированного ГПМ как в ранний, так и в поздний постинфарктный период не приводит к снижению сократительной функции ЛЖ и дилатации полостей сердца. Напротив, структурно-функциональные показатели ЛЖ при изолированном ГПМ в поздний постинфарктный период были сопоставимы с таковыми в группе без микрососудистого повреждения миокарда.

**ФОРСИГА® — ЕДИНСТВЕННЫЙ
ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНФВ
БЕЗ ТИТРАЦИИ 1-3,#**

↓ 26% Снижает риск
СС смерти
и госпитализаций
по поводу СН*³

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН²**

**1 таблетка
10 мг¹**

**1 раз
в сутки¹**

**без
титрации¹**

**включен в ЖНВЛП⁴
и ОНЛС⁵**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®; РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ПП-002596. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ФОРСИГА (FORSIGA)®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ДАПАГЛИФЛОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА. у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина недостаточно, комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), инсулином, диуретиками, диетическими препаратами (GLP-1) (в том числе, в комбинации с метформин), антагонистами рецепторов глюкокортикоидного типа (в том числе, в комбинации с метформин), ингибиторами DPP-4 (в том числе, в комбинации с метформин), ингибиторами SGLT-2 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами для перорального применения при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, стартовой комбинированной терапии с метформин, при преобладании данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (H-FY функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (СКФ) стабильно менее 60 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показаниям сахарный диабет 2 типа; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показаниям сердечная недостаточность в связи с органическим опытом применения в клинических исследованиях; последствие лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гемоглобина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКРМЛИВАНИЯ** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Небольшая вероятность риска для новорожденных/лактации. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазиддиуретиками, ингибиторами DPP-4 (в том числе, в комбинации с метформин), антагонистами рецепторов ГПП-1 → эсеномидом пролонгированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). **С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличивать. СКФ у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Сердечная недостаточность: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОВОРОНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Полный обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СКФ более 15000 пациентов получали препарат дапаглифлозин. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в рамках запланированного анализа объединенных данных 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СКФ (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получили плацебо (медиаана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациенто-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиаана воздействия 18 месяцев). Получения включала пациентов с СКФ и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследовании был в целом схожим по основным показаниям. Повлечу гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях при пероральном применении. На одну из них не завязано от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и тяжести в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100), нечасто (≥ 1/1000), редко (≥ 1/10000), очень редко (< 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей; нечасто — вирусный/вагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто — снижение QK, жажда; редко — диабетический кетоацидоз (при применении при СКФ). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь; очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — диурез, полиурия; нечасто — нектрия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышение значения гемоглобина, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.**

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014

ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

¹ Включая нежелательные события по причине СН. ² Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014.

⁴ Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scsifo.ru/content/Guidelines/2020/01nic_rekom_HSN.pdf (дата обращения 04.05.2021).

⁵ McMurtry JV et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

⁶ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

⁷ Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «АстраЗенка Фармацевтикалс» 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ЮКО». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

FOR-RU-10248. Дата одобрения: 05.05.2021. Дата истечения: 04.05.2023.

Количественная оценка МСО и ГПМ продемонстрировала, что несмотря на малую площадь повреждения, размеры ГПМ и МСО коррелировали со снижением сократительной функции ЛЖ. Особенно большое прогностическое значение имел размер МСО, который, по данным ROC-кривой, продемонстрировал возможность прогнозирования снижения ФВ ЛЖ с высокой чувствительностью и специфичностью.

Подводя итог, можно констатировать, что одним из направлений в разработке персонализированного подхода к больному с ИМ является определение состояния микроциркуляторного русла, наличия/отсутствия микрососудистого повреждения миокарда после устранения обструкции в эпикардиальной КА.

Таким образом, установлено, что микрососудистое повреждение миокарда после коронарной реперфузии – МСО, особенно в сочетании с ГПМ, – являются важным патогенетическим фактором в постинфарктном снижении ФВ ЛЖ и ремоделировании сердца. В перспективе это может стать дополнительным маркером при ранней стратификации риска неблагоприятных исходов, а также выбора оптимальной тактики лечения, максимально учитывающей риск развития тромботических и геморрагических осложнений. Изучение микрососудистого повреждения миокарда указывает на то, что потенциал по влиянию на постинфарктное ремоделирование не исчерпан. В настоящее время нет разработанных механизмов предупреждения микрососудистого повреждения миокарда, а, следовательно, более 50% пациентов с ИМпST имеют худший прогноз в связи с отсутствием адекватной перфузии миокарда и развитием чрезмерного и/или длительного воспалительного ответа в зоне инфарктированного миокарда, что приводит к выраженным структурным изменениям со снижением сократительной функции миокарда [15, 16].

Выводы

1. Комбинация микрососудистой обструкции с геморрагическим пропитыванием миокарда у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST через 3 мес после индексного события прямо коррелирует с увеличением объемных показателей и снижением сократительной функции левого желудочка, а также может служить одним из способов прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.
2. Изолированная микрососудистая обструкция также ассоциируется с более низкой фракцией выброса левого желудочка, в отличие от таковой у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда. При этом размер микрососудистой обструкции прямо коррелирует со снижением сократительной функции левого желудочка.
3. Структурно-функциональные показатели левого желудочка при изолированном геморрагическом пропитывании миокарда в отдаленный постинфарктный период находятся в пределах нормы и сопоставимы с таковыми в группе без микрососудистого повреждения миокарда.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам «Влияние феноменов микрососудистого повреждения миокарда на течение воспалительного ответа при инфаркте миокарда».

Статья поступила 20.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Durante A, Laricchia A, Benedetti G, Esposito A, Margonato A, Rimoldi O et al. Identification of High-Risk Patients After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparison Between Angiographic and Magnetic Resonance Parameters. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(6):e005841. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005841
2. Kandler D, Lücke C, Grothoff M, Andres C, Lehmkuhl L, Nitzsche S et al. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *European Radiology*. 2014;24(12):3277–88. DOI: 10.1007/s00330-014-3318-3
3. 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
4. Sezer M, van Royen N, Umman B, Bugra Z, Bulluck H, Hausenloy DJ et al. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009949. DOI: 10.1161/JAHA.118.009949
5. Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, Beek AM, Escaned J, van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(3):156–67. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.188
6. 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
7. Carrick D, Haig C, Ahmed N, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(1):e004148. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004148
8. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, Feistritz H-J, Fuernau G, Eitel C et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(2):138–46. DOI: 10.1093/ehjci/jey101

9. Alexeeva Ya.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V., Mochula O.V., Usov V.Yu., Markov V.A. et al. Phenomenons of microvascular injury in primary myocardial infarction with ST-segment elevation. *Cardiological Bulletin*. 2019;14(2):54–60. [Russian: Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Марков В.А. и др. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиологический вестник*. 2019;14(2):54-60]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20191402154
10. 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
11. Prasad A, Gersh BJ, Mehran R, Brodie BR, Brener SJ, Dizon JM et al. Effect of Ischemia Duration and Door-to-Balloon Time on Myocardial Perfusion in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(15):1966–74. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.08.031
12. Sharafeev A.Z., Malov A.A., Alkhazurov A.I., Khalirakhmanov A.F., Gabdulkhakov E.F. The features of myocardium reperfusion in smokers in acute myocardial infarction according to MRI. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(3):76–81. [Russian: Шарафеев А.З., Малов А.А., Алхазуров А.И., Халирахманов А.Ф., Габдулхаков Э.Ф. Особенности реперфузионного повреждения миокарда у курильщиков во время острого инфаркта миокарда по данным МРТ. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(3):76-81]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).76-81
13. Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Mochula O.V., Ussov V.Yu., Ryabov V.V. Effect of intramyocardial haemorrhage on structural and functional echocardiographic parameters of myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction with. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):32–8. [Russian: Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Рябов В.В. Анализ влияния геморрагического пропитывания миокарда на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):32-8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4032
14. Mather AN, Fairbairn TA, Ball SG, Greenwood JP, Plein S. Reperfusion haemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk. *Heart*. 2011;97(6):453–9. DOI: 10.1136/hrt.2010.202028
15. 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
16. Markov V.A., Ryabov V.V., Vyshlov E.V., Ryabova T.R., Shurupov V.S., Oyunarov E.O. et al. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. -Tomsk: STT;2014. - 244 p. [Russian: Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнарлов Э.О. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT; 2014. – 244с]. ISBN 978-5-93629-516-4