

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

Алексеева Яна Валерьевна

**Микрососудистое повреждение у пациентов с первичным инфарктом
миокарда с подъемом сегмента ST**

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск-2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Вышлов Евгений Викторович**

Официальные оппоненты:

Каретникова Виктория Николаевна Доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», лаборатория патологии кровообращения, заведующая

Куимов Андрей Дмитриевич Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва

Защита состоится «__» _____ 2021 года в __:__ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Достигнутый прогресс в лечении инфаркта миокарда (ИМ) привел к значимому снижению показателей смертности, улучшению качества и прогноза жизни больных (Ibanez B., 2017). Вместе с тем, отмечается рост пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН). Так, по данным эпидемиологических исследований показано, что после перенесенного ИМ у 25% больных развиваются симптомы СН (Takagi K., 2021). Кроме того, более чем у 40% пациентов выявляют бессимптомную систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) (Bahit M.C., 2018; Tibaut M., 2016; Гарганеева А.А., 2014). В связи с чем сохраняет актуальность вопрос: почему прогрессирование ремоделирования миокарда протекает с неодинаковой скоростью и выраженностью у пациентов с сопоставимыми данными при поступлении и применении реперфузионных мероприятий в рекомендованные сроки с назначением оптимальной медикаментозной терапии.

Приоритетной задачей в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является устранение окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). Современные технологии коронарной реперфузии способны эффективно восстановить кровоток в эпикардальной артерии, однако главным лимитирующим фактором сохраняется отсутствие перфузии на микрососудистом уровне (Bulluck H., 2017). Микрососудистое повреждение включает в себя микроваскулярную обструкцию (МВО), так же известную как феномен no-reflow, и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ). В основе развития МВО лежат следующие процессы: отек кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, развитие воспаления, сдавление капилляров, образование фибриновых и тромбоцитарных микротромбов в просвете микроциркуляторного русла, эмболизация атероматозными и тромботическими массами (Sezer M., 2018). ГПМ характеризуется экстравазацией эритроцитов в межклеточное пространство миокарда при восстановлении кровотока в ИСКА (Carrick D., 2016).

Другой немаловажной проблемой является прицельная оценка влияния разных реперфузионных стратегий на развитие микрососудистого повреждения и определение его фенотипов у пациентов с ИМпST. Изучение фармако-инвазивной стратегии (ФИС) сохраняет актуальность для России с учетом географических особенностей: большая площадь территории, низкая плотность населения на 1км², отсутствие транспортной логистики. Согласно данным научной литературы, феномены микрососудистого повреждения наиболее исследованы у пациентов с первичной ангиопластикой. Упоминания о тромболитической терапии (ТЛТ) в рамках новой концепции диагностики МВО и ГПМ встречается в нескольких исследованиях и на крайне малых выборках (Carrick D., 2016). Не проводилось изучения распространенности феноменов микрососудистого повреждения с использованием МРТ в группе ФИС, а также отсутствуют данные о сравнении частоты встречаемости МВО и ГПМ при разных стратегиях реперфузии.

Степень разработанности темы исследования

В течение последних лет при оказании помощи пациентам с ИМпST, наряду с рекомендациями о максимально быстром восстановлении эпикардального кровотока, все большее внимание уделяется микрососудистому повреждению миокарда. Длительное время изучение феноменов повреждения микроциркуляции было сопряжено с трудностями диагностики. Если наличие феномена МВО оценивали, используя инвазивную коронарную ангиографию (КАГ), а также эхокардиографию (ЭХО-КГ) с контрастированием, то феномен ГПМ определяли только по результатам аутопсии или в эксперименте (Kendziora B., 2020). В связи с чем, было выполнено достаточно работ по изучению МВО, в то время как распространенность ГПМ и его роль в процессах постинфарктного ремоделирования до последнего времени оставались неизученными.

Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением у пациентов с ИМ привело к появлению нового инструмента диагностики феноменов микрососудистого повреждения, позволяющего неинвазивно, прижизненно, с высокой чувствительностью и специфичностью визуализировать как МВО, так и ГПМ (Ibanez B, 2019; Springeling T., 2010). Согласно результатам исследований использование МРТ сердца показало их широкую распространенность при ИМпСТ, однако дискуссионными продолжают быть вопросы относительно сроков проведения и режимов МРТ сердца. По данным Reinstadler S. J. et al ГПМ визуализировалось в 24,7% у пациентов с ИМ и МВО у 36% при проведении МРТ на 7-е сутки после острого коронарного события (Reinstadler S. J., 2019; Namirani Y.S., 2014). В исследованиях Carrick D. и Ma M. МВО встречалась в 51%-63,5%, а ГПМ в 41%-44,4% случаев, при этом МРТ сердца выполнялось на 2-е - 3-е сутки от ИМ (Carrick D., 2016; Ma M., 2018). Помимо этого, научные данные показывают выраженную вариабельность значений распространенности микрососудистого повреждения при применении различных методов визуализации – разброс представлен от 5% до 80% пациентов с ИМ (Karimianpour A., 2018; Durante A., 2016). Таким образом, сохраняет актуальность вопрос изучения распространенности микрососудистого повреждения при ИМпСТ.

Предметом научного интереса является гетерогенность микрососудистого повреждения при ИМпСТ и определение фенотипа, наиболее ассоциированного с неблагоприятным прогнозом. Установлено, что наличие МВО связано с дезадаптивным постинфарктным ремоделированием и, независимо от снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (Waha S., 2017; Namirani Y.S., 2014). 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 МВО (Carrick D., 2018; Ghugre N.P., 2017). При этом большинство исследований указывают на то, что ГПМ встречается только у пациентов с МВО, однако в ряде работ описано небольшое число больных, у которых развивается изолированный феномен ГПМ (Reinstadler S.J., 2019). В настоящее время крайне мало исследований, описывающих клинические портреты пациентов с разными фенотипами микрососудистого повреждения при ИМпСТ, а также до сих пор не существует единого понимания влияния каждого из них на прогноз.

Не изученным остается вопрос развития микрососудистого повреждения миокарда при применении ФИС. Оценка данного способа реперфузии является крайне актуальной, так как тромболитическая терапия (ТЛТ) рассматривается как возможный способ профилактики микрососудистого повреждения миокарда. В настоящее время сохраняются разночтения по эффективности и безопасности ФИС по отношению к микрососудистому повреждению при ИМпСТ (Зелтынь-Абрамов Е.М., 2010; Maznyczka A.M, 2020).

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

Гипотеза исследования

Феномены микрососудистого повреждения – геморрагическое пропитывание миокарда и микроваскулярная обструкция, – играют важную роль в клиническом течении

острого инфаркта миокарда и постинфарктном ремоделировании сердца и, соответственно, могут быть использованы в качестве прогностических критериев неблагоприятного течения.

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

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность феноменов микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда у больных первичным ИМпST по данным МРТ сердца с контрастированием.
2. Оценить влияние феноменов микрососудистого повреждения миокарда на клинико-лабораторные показатели при коронарной реперфузии.
3. Сравнить частоту развития феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМпST при первичном ЧКВ и фармако-инвазивной стратегии реперфузии.
4. Оценить динамику структурно-функциональных показателей сердца в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМпST в ранний и поздний постинфарктный периоды.
5. Разработать способ прогнозирования микрососудистого повреждения у больных первичным ИМпST.
6. Оценить безопасность рутинного выполнения МРТ сердца с контрастированием в ранний период после проведения ЧКВ у больных первичным ИМпST.

Научная новизна

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

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

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

Впервые показано, что после выполнения двух исследований с ведением контрастных препаратов – ЧКВ и МРТ – в течение двух дней от острого инфаркта миокарда частота развития контраст-индуцированной нефропатии составила 8,4% без потребности в заместительной почечной терапии.

Теоретическая значимость

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

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

Практическая значимость

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

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

Методология и методы исследования

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

За период с 03.2018г. по 02.2019г. в исследование последовательно были включены 60 пациентов с острым первичным ИМпСТ, поступивших в первые 12 часов от начала заболевания. Всем больным выполняли экстренную реперфузию инфарктсвязанной КА, с применением двух методов: первичного ЧКВ (n=21) и ФИС (n=39). Всем пациентам проводился стандартный объем клинико-лабораторных, инструментальных исследований и лечебных мероприятий. Для изучения микрососудистого повреждения миокарда использовали МРТ сердца с контрастным усилением на вторые сутки после индексного коронарного события. Биомеханика сердца оценивалась с помощью стандартного протокола трансторакальной эхокардиографии на 7-е сутки и через 3 месяца после ИМ. Полученные данные обработаны современными методами статистического анализа, позволяющими получать достоверные результаты.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с первичным ИМпСТ по данным МРТ сердца с контрастированием продемонстрирована широкая распространенность микрососудистого повреждения миокарда – 68,3%, которая представлена изолированной МВО (16,7%), изолированным ГПМ (15%) и комбинацией МВО с ГПМ (36,6%). Комбинация МВО и ГПМ ассоциирована с большим объемом повреждения миокарда, более высокой частотой развития аневризмы ЛЖ и более выраженной резорбционно-воспалительной реакцией.

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

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

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

Внедрение результатов работы в практику

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

медикаментозной терапии на микрососудистое повреждение при инфаркте миокарда в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии, Томского НИМЦ (г. Томск).

Степень достоверности и апробация результатов

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

Публикации

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

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 13 всероссийских и международных конференциях: Acute Cardiovascular Care 2019 (Malaga, 03.2019), Heart Failure (Athens, 05.2019), ESC Congress 2019 (Paris, 08.2019), Acute Cardiovascular Care 2020 (он-лайн, 03.2020), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 09.2019), Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От противоречий к инновациям в современной кардиологии» (он-лайн, 05.2020), Российский национальный конгресс кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (он-лайн, 09.2020), Acute Cardiovascular Care 2021 (он-лайн, 03.2021), Второй Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (он-лайн, 04.2021), Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От противоречий к инновациям в современной кардиологии» (он-лайн, 06.2021), Heart Failure (он-лайн, 07.2021). Научные доклады по диссертационной тематике дважды удостоены диплома 1 степени: в конкурсе молодых ученых XIX Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» г.Томск, 2019г и симпозиуме молодых ученых «Перспективы физиологии сердца и сосудов» под эгидой I Всероссийского конгресса с международным участием «Физиология и тканевая инженерия сердца и сосудов: от клеточной биологии до протезирования» г.Кемерово, 2019г. Работа поддержана стипендией Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики №563 (2019г).

Личный вклад

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

Структура и объем диссертации

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования

Последовательное включение в исследование 60 пациентов с острым первичным ИМпST проводилось в период с 2018г. по 2019г. на базе отделения неотложной кардиологии (руководитель отделения – д.м.н., профессор Рябов В.В.) НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (директор – д.м.н., профессор, академик РАН Попов С.В.).

Проведенная работа представляет проспективное, открытое, одноцентровое, нерандомизированное, контролируемое исследование.

Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, идентификационный номер исследования NCT03677466.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Добровольное информированное согласие.
2. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше.
3. Первичный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (согласно национальным рекомендациям ESC по введению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST за 2017 г.).
4. Выполненная реперфузия ИСКА в сроки не позднее 12 часов от момента появления первых симптомов инфаркта миокарда.

Критерии исключения пациентов из исследования:

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

Всем больным выполнялась экстренная реперфузия ИСКА. Для «открытия» коронарной артерии применялись два метода – первичное ЧКВ и фармако-инвазивная стратегия. Выбор стратегии реперфузии проводился на этапе скорой медицинской помощи (СМП) и, согласно рекомендациям, зависел от возможности транспортировки больного в первичный сосудистый центр в течение 120 минут с момента постановки диагноза ИМпST. При соблюдении указанного временного промежутка пациенту проводили первичное ЧКВ. При невозможности доставить пациента в течение 120 минут выполнялась тромболитическая терапия (ТЛТ) на этапе СМП с последующим

выполнением либо экстренной ЧКВ, либо подготовленной ЧКВ в течение 2–24 часов. Первичное ЧКВ было выполнено 21 пациенту. Остальным 39 пациентам, учитывая отсутствие противопоказаний и невозможность уложиться в рекомендованный временной промежуток, была проведена ТЛТ на догоспитальном этапе. В качестве тромболитика использовали следующие препараты: стрептокиназу применяли у пяти пациентов (12,8%), альтеплазу вводили пятерым пациентам (12,8%) и тенектеплазу – 29 пациентам (74,4%). Выбор вводимого тромболитика зависел от оснащения бригады СМП. Через 90 мин после ТЛТ проводилась оценка косвенных признаков реперфузии миокарда по ЭКГ. При отсутствии косвенных признаков реперфузии миокарда через 90 мин выполнялось экстренное (спасительное) ЧКВ, при наличии признаков реперфузии миокарда – рутинное ЧКВ через 2–24 ч после ТЛТ.

Всем больным назначалась стандартная медикаментозная терапия, согласно рекомендациям по лечению ИМ.

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

Анализ биомеханики сердца выполнялся с помощью стандартного протокола трансторакальной эхокардиографии на 7-е сутки после ИМ и через 3 месяца после острого коронарного события. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Клинико-anamnestическая характеристика 60 пациентов, включенных в исследование, представлена в сводной Таблице 1.

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

<i>Показатели</i>	<i>Me (Q25;Q75)</i>
Возраст, годы	60 (54; 66)
Мужской пол, n (%)	46 (76,7)
Женский пол, n (%)	14 (23,3)
ИМТ, кг/м ²	27,5 (24,6; 32,1)
<i>Факторы риска ИБС</i>	
Гипертоническая болезнь, n (%)	53 (88,3)
Гиперхолестеринемия, n (%)	57 (95)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (18,3)
Ожирение, n (%)	20 (33,3)
Курение, n (%)	42 (70)
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	33 (55)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
ХОБЛ, n (%)	5 (8,3)
ОНМК, n (%)	3 (5)
Онкологические процессы, n (%)	4 (6,6)
Локализация ИМ, n (%)	
Передний	33 (55)
Нижний	27 (45)
Первичное ЧКВ, n (%)	21 (35)
Фармако-инвазивная стратегия, n (%)	39 (65)
Время реперфузии, минуты	205 (153-270)
Q-ИМ, n (%)	43 (71,6)
Феномен no-reflow по данным КАГ, n (%)	3 (8,3)
1-/2-/3-сосудистое поражение, n (%)	12 (20)/ 25 (41,7)/ 23 (38,3)
Распределение больных в зависимости от ИСКА, n (%):	
Передняя нисходящая артерия	32 (53,4)
Правая коронарная артерия	20 (33,3)
Огибающая артерия	8 (13,3)
GRACE (%)	2 (1-4)
CRUSADE (%)	6 (5-7,4)
Killip. n (%)	
I	46 (76,7)
II	14 (23,3)
САД при поступлении в БИТ, мм.рт.ст	131 (113-153)
ДАД при поступлении в БИТ, мм.рт.ст	77,5 (70-87)
ЧСС при поступлении в БИТ, мм.рт.ст	78 (65-91)
СКФ (С-G) при поступлении, мл/мин/1,73 м ²	87,67 (73,9-98,7)
<i>Осложнения ИМ</i>	
Рецидив ИМ, n (%)	2 (3,3)
Нарушения ритма сердца, n (%)	30 (50)
Аневризма ЛЖ, n (%)	7 (11,6)
Тромбоз ЛЖ, n (%)	5 (8,3)
<i>Лечение на госпитальном этапе</i>	
АСК+Клопидогрел, n (%)	23 (38,3)

АСК+Тикогрелор, n (%)	37 (61,7)
иАПФ, n (%)	55 (91,7)
В-адреноблокаторы, n (%)	53 (88,3)
Статины, n (%)	60 (100)
Ингибиторы Пв/Ша рецепторов, n (%)	8 (13,3)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИСКА – инфаркт связанная коронарная артерия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, БИТ – блок интенсивной терапии, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛЖ – левый желудочек, АСК – ацетилсалициловая кислота, иАПФ – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Методы исследования

Наличие и фенотип микрососудистого повреждения стали первичной конечной точкой. Вторичными конечными точками были такие события, как смерть, рецидив/повторный инфаркт миокарда (ПИМ), нестабильная стенокардия (НС), декомпенсация СН, ФВ ЛЖ по данным Эхо-КГ. Так же оценено количество плановых и экстренных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение всего периода госпитализации и в течение 3-х месяцев после острого ИМ. Средняя продолжительность нахождения пациентов в стационаре составила 8 (7 - 10) койко-дней. За время госпитализации клиническое течение ИМ оценивалось по данным опроса пациента, физикального осмотра, регистрации ЭКГ, ЭхоКГ, рентгена ОГК, лабораторных показателей, по данным КАГ и МРТ сердца с контрастированием. Через 3 месяца пациенты повторно приглашались на контрольное обследование с выполнением Эхо-КГ в динамике.

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением

На вторые сутки после острого коронарного события, всем исследуемым проводилось МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением на томографе Toshiba Vantage Titan с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Исследования проводились под руководством заведующего отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, д.м.н., профессора Усова В.Ю. МРТ выполнялось на основе базового кардиологического пакета Cardiac с получением изображений миокарда с синхронизацией с ЭКГ и дыханием. Для контрастного исследования был использован препарат на основе хелатов гадолиния (Гадовист из расчета 0,1–0,2 мл на 1 кг массы тела).

Протокол МРТ сердца включал стандартные импульсные последовательности (ИП TSE T2-взвешенная последовательность «темная кровь», T1-взвешенная последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани) – сагитальная 2-камерная проекция по короткой оси ЛЖ; динамические последовательности (ИП GRE-SSFP «светлая кровь») – в сагитальной 2-камерной проекции по короткой оси ЛЖ, по длинной оси в 2-, 4-камерной проекции; МРТ с отсроченным контрастированием через 8-15 минут после внутривенного введения контрастного препарата (ИП GRE IR с подбором времени инверсии) – сагитальная 2-камерная проекция по короткой оси ЛЖ, по длинной оси ЛЖ в 2-, 4-камерной проекции.

ИМ оценивали по следующим критериям: очаговое усиление интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях, контрастирование миокарда субэндокардиально или в различной степени трансмуральности стенки ЛЖ, на изображениях в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery» и накоплению контрастного вещества в сегментах миокарда, соответствующим бассейнам

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

Эхокардиография

Эхо-КГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) 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 двух и четырех камер и по длинной оси ЛЖ) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S (1,5-4,6 МГц). Стандартная Эхо-КГ была оценена через 7-10 дней и через 3 месяца после ИМ.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился при помощи программ STATISTICA 13.0.5.17 (StatSoft, Dell, США) и GraphPad Prism 7.04 (GraphPad Software, США). Отсутствующие данные заполнялись по алгоритму k-средних. При описании групп пациентов применялись критерии непараметрической статистики – медиана, межквартильное и междецильное расстояние, минимальное и максимальное значения. Сопоставимость пациентов с разными реперфузионными стратегиями (ЧКВ и ФИС) определялась при помощи псевдорандомизации методом отбора подобного по вероятности (propensity score matching) с использованием оптимального алгоритма расчета дистанции Махаланобиса и порогом отсека дистанции (caliper) в 0,25 стандартного отклонения от среднего. Статистическая значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивались с помощью U критерия Mann-Whitney. Для определения значимости различий при множественном сравнении применялся критерий Kruskal-Wallis. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, F-критерия Фишера.

Кластеризация пациентов проводилась посредством дискриминантного анализа с расчетом дискриминирующего расстояния Махаланобиса и оценкой его статистической значимости. Корреляционный анализ в общей выборке и отдельно в каждой из указанных групп пациентов выполнялся с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена и построением тепловых карт. Ранжирование факторов риска развития феноменов микрососудистого повреждения миокарда по значимости выполнялось при помощи модуля скрининга предикторов программы Statistica и валидировалось путем внесения определяющих указанные феномены переменных в список предикторов. Нейросети для персонализированного прогнозирования феноменов микрососудистого повреждения миокарда разрабатывались с использованием автоматизированного скринингового модуля программы Statistica Automated Network Search и обучения многослойного перцептрона. При создании нейросетей общий массив данных разделялся на три подмассива (для обучения, тестирования и валидации нейросети) в отношении 70%/15%/15%. Разработка нейросетей осуществлялась под руководством заведующим лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», к.м.н. Кутихина А.Г. Статистически значимой считалась вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Результаты МРТ показали широкую частоту встречаемости микрососудистого повреждения в целом, она составила 68,3% (n=41) (Рисунок 2).

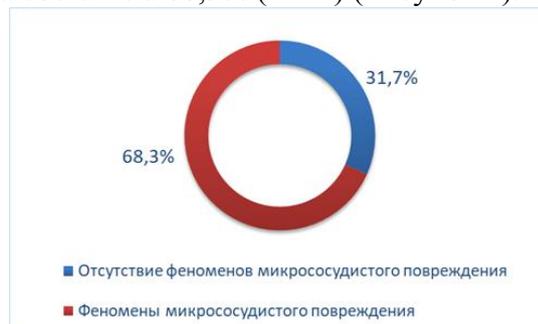


Рисунок 2. Общая распространенность феноменов микрососудистого повреждения (изолированные феномены микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда и их комбинация) у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

В зависимости от фенотипа 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 МВО; у 9 (15%) пациентов 3-й группы визуализировался изолированный феномен ГПМ; 4-ю группу составили 22 (36,6%) пациента с сочетанием МВО и ГПМ (Рисунок 3).



Рисунок 3. Распространенность фенотипов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что, несмотря на выполнение своевременной ревазуляризации ИСКА и проведении оптимального медикаментозного лечения ИМпST у большей части пациентов - 68,3%, развивается микрососудистое повреждение. Показана гетерогенность феноменов микрососудистого повреждения, которая представлена разными фенотипами: изолированной МВО, изолированным ГПМ и сочетанием ГПМ с МВО.

2. Клиническая характеристика пациентов с первичным ИМпST и феноменами микрососудистого повреждения миокарда

Клинико-anamnestические характеристики пациентов в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда подробно описаны в Таблице 2.

Таблица 2. Клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда

Показатель	1-я группа (n=19; микрососудист ое повреждение миокарда отсутствует)	2-я группа (n=10; изолированная МВО)	3-я группа (n=9; изолированно е ГПМ)	4-я группа (n=22; сочетание МВО 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, n (%)				
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, n (%)	18 (94,7)	8 (80)	8 (88,9)	20 (90,9)
Сахарный диабет, n (%)	2 (10,5)	2 (20)	2 (22,2)	7 (31,8)
Ожирение, n (%)	6 (31,6)	6 (60)	6 (60)	7 (26,3)
Дислипидемия, n (%)	18 (94,7)	9 (90)	9 (100)	21 (95,5)
Курение, n (%)	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)†
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	6,9 (6,1; 9,1)	9,4 (8,5; 10,8)*	7,8 (6,9; 8,9)	10,1 (7,9; 12,2)†
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	9,1 (8,3; 10,3)	10,2 (9,2; 15,7)*	8,9 (7,45; 11,6)	10,9 (7,6; 13,4)†
Нейтрофилы при поступлении, %	56,5 (50,5; 63,5)	65,5 (63,0; 66,2) *	61,5 (55,4; 67,05)	72 (57,5; 77,5)†
Killip, n (%)				
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, n (%)	1 (5,5)	3 (30)	2 (22,2)	8 (36,4)
Кровоток по TIMI 3 после ЧКВ, n (%)	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, n (%)	—	—	—	3 (13,6)
Объем поврежденной ткани по МРТ, %	10 (8; 18)	17,3 (12; 30)	23,2 (9; 25)	24,8 (17,5; 35)†

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

По основным представленным характеристикам различий между группами выявлено не было. Феномены микроциркуляторного повреждения регистрировались одинаково часто у пациентов разного возраста и пола. Отмечалась явная тенденция к наличию более длительного периода ишемии у пациентов с изолированным феноменом МВО и комбинации МВО с ГПМ, чем в остальных группах. Количество пациентов с передним и нижним ИМ было сопоставимым. При этом локализация индексного коронарного события не влияла на встречаемость феноменов микрососудистого повреждения – МВО, ГПМ и их сочетания обнаруживались с одинаковой частотой. У пациентов с сочетанием ГПМ с МВО чаще выявлялся кровоток ТИМ1 0 по сравнению с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало (13,34 vs 3,3%; $p = 0,05$).

Анализ объема повреждения миокарда по данным МРТ сердца, выраженный в процентном отношении к объему ЛЖ, а также в количестве пораженных сегментов, показал развитие большего объема повреждения миокарда при наличии комбинации феноменов микрососудистого повреждения в сравнении с группой, где МВО и ГПМ отсутствовали (10% [8; 18] vs 24,8% [17,5; 35]; $p_{1-4} = 0,001$) (Таблица 2). Изучение развития госпитальных осложнений показало статистически значимо более частое формирование аневризмы ЛЖ в группе комбинации ГПМ с МВО (Рисунок 4).



Рисунок 4. Развитие постинфарктных осложнений: тромбоз, аневризма ЛЖ и рецидив ИМ у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения.

Проведение множественного сравнения с последующим попарным анализом лабораторных показателей выявил значимое повышение миокардиальных ферментов (КФК, КФК-МВ, Тропонин-И) у пациентов с сочетанием МВО и ГПМ по сравнению с группой с отсутствием феноменов микрососудистого повреждения. Кроме того, группа с сочетанием МВО и ГПМ ассоциировалась с высокими значениями гликемии при поступлении и воспалительных маркеров по сравнению с группой с отсутствием

микрососудистого повреждения (Таблица 2). Оценка изолированного ГПМ не показала подобных закономерностей, так как клинико-лабораторные показатели были сопоставимы с группой пациентов, у которых микрососудистое повреждение отсутствовало. Группа с изолированной МВО характеризовалась более высоким ИМТ, а также у пациентов данной группы чаще регистрировались онкологические процессы. Кроме того, группа с изолированной МВО была ассоциирована со статистически значимым повышением кардиоспецифических маркеров (КФК, КФК-МВ, Тропонин-И) и уровнем глюкозы крови при поступлении, в сравнении с пациентами с отсутствием микрососудистого повреждения.

Таким образом, продемонстрировано, что сочетание МВО с ГПМ в прогностическом плане является наихудшим из фенотипов микрососудистого повреждения, так как ассоциировано с большим объемом поражения миокарда, развитием аневризм ЛЖ и более выраженной воспалительной реакцией и цифрами гликемии при поступлении.

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

В зависимости от выбранной реперфузионной тактики, пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1-й группы (n=39) проводилась ФИС. Во всех случаях ТЛТ осуществлялась на догоспитальном этапе. Пациентам 2-й группы (n=21) выполняли первичное ЧКВ. В этой группе только у одного пациента был обнаружен пограничный стеноз 60% в ИСКА, в связи с чем стентирования не выполнялось, в остальных случаях было проведено стентирование ИСКА.

Клинико-anamnestические характеристики больных между группами в зависимости от стратегии реперфузии на момент поступления не различались (Таблица 3).

Таблица 3. Клинико-anamnestические данные пациентов с фармако-инвазивной стратегией и первичным ЧКВ

<i>Показатели</i>	<i>Фармако-инвазивный подход n=39 Me (Q25; Q75)</i>	<i>Первичное ЧКВ n=21 Me (Q25; Q75)</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	59 (54; 65)	64 (55; 69)	0,11
Мужской пол, n (%)	31 (79,5)	16 (76,2)	0,58
ИМТ, кг/м ²	26,7 (24,2; 30)	28,5 (25,8; 33,6)	0,08
<i>Факторы риска ИБС</i>			
Гипертоническая болезнь, n (%)	34 (87,2)	20 (95,2)	0,28
Гиперхолестеринемия, n (%)	37 (94,8)	21 (100)	0,64
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (15,3)	5 (23,8)	0,28
Ожирение, n (%)	10 (25,6)	10 (47,6)	0,06
Курение, n (%)	32 (82)	10 (47,6)	0,002
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
ХОБЛ, n (%)	4 (10,2)	1 (4,7)	0,41
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	2 (9,5)	0,06
Онкологические процессы, n (%)	2 (5,1)	2 (9,5)	0,53
Локализация ИМ, n (%)			
Передний	19 (48,7)	14 (66,7)	

Нижний	20 (51,3)	7 (33,3)	0,11
Время боль-игла/боль-баллон, минуты	119 (71; 180)	220 (147; 375)	0,009

Таблица 3. Клинико-anamнестические данные пациентов с фармако-инвазивной стратегией и первичным ЧКВ (Продолжение)

Время реперфузии, минуты	209 (156,5; 260)	220 (147; 375)	0,84
Q-ИМ, n (%)	29 (74,4)	14 (66,7)	0,52
Феномен no-reflow по данным КАГ, n (%)	3 (7,6): 2 (5,1) - неэффективная ТЛТ; 1(2,6) – эффективная ТЛТ	0	0,2
Кровоток по ТИМІ ≤1 до ЧКВ, n (%)	5 (12,8%)	10 (47,6%)	0,005
1-/2-/3-сосудистое поражение, n	18/15/6	13/6/2	0,56
Распределение больных в зависимости от ИСКА, n (%)			
ПНА	19 (48,7)	13 (61,9)	0,33
ПКА	16 (41)	5 (23,8)	0,19
ОА	4 (10,3)	3 (14,2)	0,69
GRACE (%)	2 (1; 4)	2 (1; 3)	0,77
КФК-МВ, ед/л	112 (59; 247)	86 (34; 166)	0,36
Тропонин-I, нг/мл	23,6 (7,5; 85,4)	19,03 (6,0; 43)	0,46
Объем поврежденной ткани по МРТ, %	17 (9; 29)	17,5 (10; 24)	0,97
Количество поврежденных сегментов по МТР, n	6 (5; 8)	6 (4; 7)	0,27
ФВ ЛЖ, %	60 (53; 65)	58 (51; 61)	0,48
<i>Осложнения ОИМ</i>			
Рецидив ИМ, n (%)	0	2 (9,5)	0,05
Нарушения ритма сердца, n (%)	19 (48,7)	11 (52,4)	0,86
Тромбоз ЛЖ, n (%)	3 (7,6)	2 (9,5)	0,82

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

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

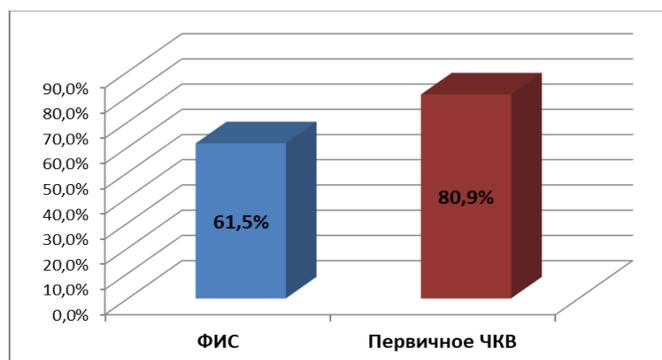


Рисунок 5. Частота выявления всех феноменов микрососудистого повреждения (изолированные ГПМ или МВО и их комбинация) при разных стратегиях реперфузии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Анализ распространённости феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с разными способами реперфузии представлен в Таблице 4.

Таблица 4. Распределение встречаемости феноменов микрососудистого повреждение в зависимости от способа реперфузии

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

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

Обнаружена тенденция к более частому выявлению сочетания ГПМ с МВО в группе первичного ЧКВ по сравнению с ФИС (47,6% vs 30,8%; $p=0,09$). Напротив, в группе ФИС у большинства пациентов феномены микрососудистого повреждения отсутствовали (38,5% vs 19,1%; $p=0,09$). Частота распространенности изолированных феноменов МВО и ГПМ между группами не различалась.

Таким образом, нами впервые продемонстрирована распространенность феноменов микрососудистого повреждения в зависимости от стратегии реперфузии миокарда. Группы ФИС и первичного ЧКВ показали сопоставимые результаты по частоте и выраженности развития микрососудистого повреждения.

4. Анализ влияния феноменов микрососудистого повреждения на постинфарктное ремоделирование

Структурно-функциональные параметры ЛЖ по данным Эхо-КГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда в ранний и поздний постинфарктный периоды представлены в Таблице 5. Интегральные показатели Эхо-КГ 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.

Таблица 5. Показатели эхокардиографии на 7-е сутки и через 90 дней от первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия феномена геморрагического пропитывания миокарда

Показатель	Все пациенты (n=57)	Отсутствие микрососудистого повреждения (n=18)	Изолированная МВО (n=10)	Изолированно е ГПМ (n=9)	Сочетание ГПМ с МВО (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/м ²					
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)

Таблица 5. Показатели эхокардиографии на 7-е сутки и через 90 дней от первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия феномена геморрагического пропитывания миокарда (Продолжение)

% 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/м ²					
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)

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

Сравнительный анализ объемных показателей (КСО, КСИ) на 7-й день после ИМ и через 3 месяца по данным Эхо-КГ продемонстрировал статистически значимые различия между группами с сочетанием ГПМ с МВО и отсутствием микрососудистого повреждения. Установлено, что сочетание феноменов ГПМ и МВО является независимым предиктором снижения сократительной функции миокарда по данным логистического регрессионного анализа как в ранний (отношение шансов = 1,1; 95% доверительный интервал 1,02-1,19; $p = 0,005$), так и поздний постинфарктный период (0,92; 1,5-18,87, $p = 0,01$) (Рисунок 6).

В группе с изолированной МВО наблюдалось значимое увеличение параметров КСО и КСИ в поздний постинфарктный период, в сравнении с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало. Была продемонстрирована статистически значимая связь между изолированной МВО и снижением ФВ ЛЖ.

Напротив, показатели объемных характеристик и ФВ ЛЖ при изолированном ГПМ на 7-й и 90-й дни после индексного события были сопоставимы с группой, где феномены микрососудистого повреждения отсутствовали. Не получено влияния изолированного ГПМ на ФВ ЛЖ (1,08; 0,99-1,18, $p = 0,07$).

При анализе динамики КСО и КДО ЛЖ у всех включенных в исследование пациентов неблагоприятное ремоделирование ЛЖ было выявлено у 19 (33,3%). Ремоделирование ЛЖ расценивалось как неблагоприятное при увеличении КСО и/или КДО на 20% и более через 3 месяца после острого ИМ. 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 МВО, 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 МВО с ГПМ, корреляция между этими процессами не достигла статистической значимости.

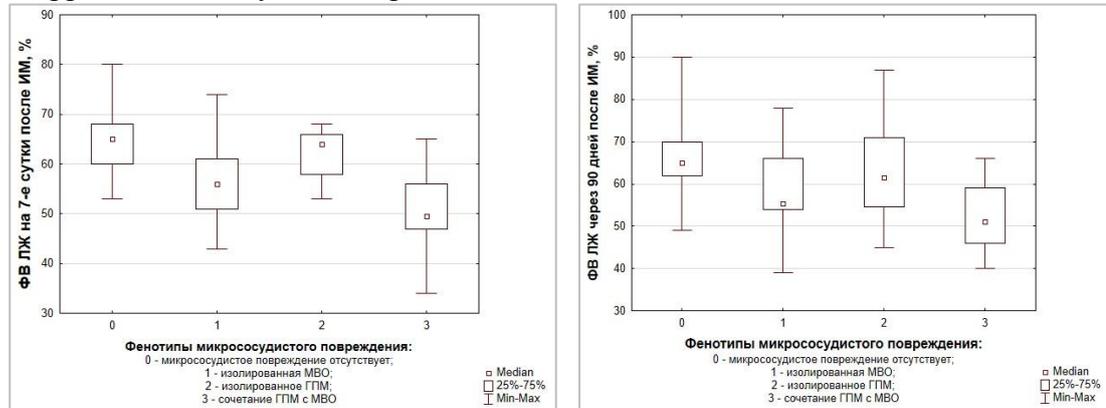


Рисунок 6. Показатели ФВ ЛЖ в ранний и поздний постинфарктный периоды по данным Эхо-КГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения

Размер МВО, выраженный в процентном отношении к площади ЛЖ, составил 1 [0,9; 3]%. Размер МВО в зависимости от фенотипа статистически значимо не различался: 1 [0,8; 3]%, при изолированной МВО и 1,5 [0,7; 6,3]%, при сочетании МВО с ГПМ. Размер ГПМ был сопоставим с МВО и составил 1 [1; 3]%. Не наблюдалось различий в размере ГПМ независимо от варианта — изолированного или комбинации с МВО: 1 [0,7; 1,4] и 1 [0,6; 2,2]%, соответственно.

Проведена оценка влияния размеров МВО 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 МВО и ФВ ЛЖ ($R=-0,60$; $p=0,000002$). По результатам логистического регрессионного анализа, размер МВО 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 МВО способна с чувствительностью 91% и специфичностью 67% прогнозировать снижение ФВ ЛЖ (Рисунок 7).

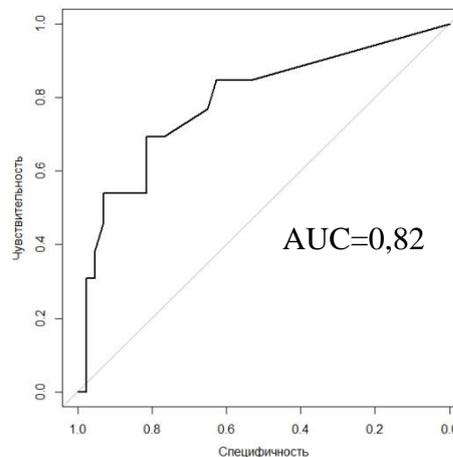


Рисунок 7. ROC-анализ связи размера МВО с ФВ ЛЖ, измеренной с помощью Эхо-КГ, через 3 месяца после острого ИМ (AUC=0,82).

Таким образом, нами проанализировано влияние фенотипов микрососудистого повреждения на структурно-функциональные показатели ЛЖ в ранний и отдаленный постинфарктный период. Продемонстрировано, что комбинация МВО с ГПМ у больных с первичным ИМпСТ как в ранний, так и поздний постинфарктный период прямо коррелирует с увеличением объемных показателей и снижением сократительной функции ЛЖ, а также прогнозирует неблагоприятное ремоделирование ЛЖ. Изолированная МВО так же ассоциируется с более низкими значениями ФВ ЛЖ, в отличие от пациентов с отсутствием микрососудистого повреждения. При этом размер МВО прямо коррелирует со снижением сократительной функции ЛЖ. Нами впервые описаны структурно-функциональные параметры ЛЖ при изолированном феномене ГПМ в ранний и отдаленный постинфарктный период, показано, что объемные показатели ЛЖ и ФВ находятся в пределах нормальных значений и сопоставимы с группой без микрососудистого повреждения.

5. Прогнозирование развития феноменов микрососудистого повреждения при первичном ИМпСТ

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

На основании выделенных в ходе многомерного анализа данных факторов (возраст, ИМТ, наследственный анамнез, терапия до ИМпСТ, ожирение, ГБ, СД, класс Killip, локализация ИМпСТ, балл по шкале GRACE, время боль-игла/боль-баллон, время до реперфузии, способ реперфузии, кровотоков по шкале TIMI, уровень холестерина, уровень глюкозы, КФК, КФК-МВ, тропонин I, уровень фибриногена, РФМК, тромбоцитов, эритроцитов, Нв, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов на 1-й день после индексного события, СКФ, ФВ в 1-й день, КДР, КСР, ФВ (М), КДО, КСО, ФВ (В), УО, СВ, СИ, ЛПИ, КДИ, КСИ) было разработано четыре нейросети (Таблица 6), которые характеризовались 100%-ной эффективностью обучения и в среднем 75%-ной эффективностью тестирования и валидации (при этом обучение, тестирование и валидация происходили на трех подмассивах одного массива данных в соотношении размеров 70%/15%/15%) и таким образом верно определяли 54 исхода из 58 (93% исходов). Выборка, используемая для создания нейросети, была гомогенной, без outliers. Аналогичный размер выборки представлен в публикациях Коротаева А.В (2008), Лобынцевой Е.М. (2012), Сазоновой Н. Г (2020).

Таблица 6. Параметры разработанных нейросетей для прогнозирования фенотипа микрососудистого повреждения миокарда. MLP - многослойный перцептрон.

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

MLP 52-10-3	100,00	75,00	75,00	BFGS 49	Entropy	Tanh	Softmax
MLP 52-18-3	100,00	75,00	75,00	BFGS 18	Entropy	Logistic	Softmax
MLP 52-24-3	100,00	75,00	75,00	BFGS 17	Entropy	Logistic	Softmax

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

Таким образом, внедрение нейросетей в практику врача кардиолога возможно позволит персонифицированно подходить к ведению каждого пациента с ИМ. Использование данного аналитического инструмента станет дополнительным маркером при ранней стратификации риска неблагоприятных исходов, а также выбора наиболее оптимальной тактики лечения, максимально учитывающей риски тромботических и геморрагических событий у пациентов после ИМ.

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

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

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

Сравнительный анализ креатинина и СКФ в динамике (при поступлении и через трое суток после проведения исследований) продемонстрировал статистически значимое снижение почечной функции (Таблица 7). Однако, развитие КИН было отмечено только в 5 случаях из 60, что составило 8,4% (Рисунок 8).

Таблица 7. Изменение уровня креатинина и СКФ после ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием (n=60)

Показатели	При поступлении	На 3-е сутки после ЧКВ с МРТ сердца с контрастированием	p
Креатинин, мкмоль/л	90,5 (83-102)	95 (84-108)	0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83,3 (70-98)	78,3 (64,9- 84,7)	0,009

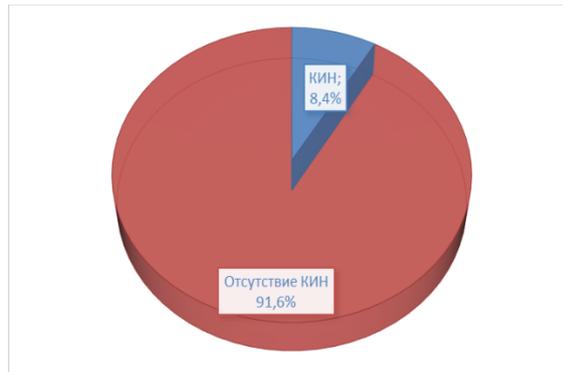


Рисунок 8. Частота развития КИН после ЧКВ и МРТ сердца с контрастированием в исследуемой группе (n=60)

Таким образом, мы впервые оценили частоту развития и выраженность почечного повреждения у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при выполнении двух исследований с ведением контрастных препаратов в течение двух дней от острого коронарного события. Продемонстрировано, что КИН развилась у пятерых пациентов из 60, что составило 8,4% и не потребовало заместительной почечной терапии. Контраст-индуцированная нефропатия определялась как повышение креатинина на 25% или на 44 мкмоль/л по сравнению с исходным значением. Не выявлено зависимости между снижением почечной функции и разными фенотипами микрососудистого повреждения.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. При использовании совокупности клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных показателей на основе 4 нейросетей в программе STATISTICA 13.0.5.17 (StatSoft, Dell, США) создан способ прогнозирования фенотипов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМпST с максимальной чувствительностью 94,4%.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после коронарной реперфузии рекомендуется на 2-е сутки заболевания выполнять магнитно-резонансное исследование сердца с контрастным усилением. При выявлении сочетания микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания миокарда чаще отмечено развитие ранних постинфарктных осложнений (аневризмы и тромбоза ЛЖ, рецидива ИМ) и неблагоприятного ремоделирования сердца, что необходимо учитывать при выборе длительной лекарственной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Усов В.Ю., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Ярошевский С.П., **Алексеева Я.В.**, Каредва С.А., Баев А.Е., Бахметьева Т.А., Рябов В.В., Беличенко О.И. МРТ с парамагнитным контрастным усилением в структурно-временной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте и догоспитальной тромболитической терапии // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. - Т1, №9. – С.100-103.
2. Усов В.Ю., Мочула О.В., Шелковникова Т.А., Вусик Е.А., Ярошевский С.П., **Алексеева Я.В.**, Кручинкина Е.В., Рябов В.В., Вышлов Е.В. Магнитно-резонансная томография миокарда с парамагнитным усилением в оценке эффективности тромболитической терапии и реканализирующей терапии острого инфаркта миокарда // Медицинская визуализация. – 2018. - №2. – С.56-69. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-56-69
3. **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Усов В.Ю., Марков В.А. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2018. - Т33, №4. – С.19-26. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26.
4. **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Рябов В.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Марков В.А., Карпов Р.С. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиологический вестник. – 2019. - Т14, №2. – С.54-60. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20191402154.
5. **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. - Т25, №12. – С.4032. DOI:[10.15829/1560-4071-2020-4032](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4032).
6. **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 // Кардиология. – 2021. - Т61, №5. – С.23-31. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.

Глава в монографии

1. **Алексеева, Я.В.** Современные методы диагностики в определении потенциальной эффективности кардиоресинхронизирующей терапии / Завадовский К.В., Соколов А.А., Усов В.Ю., Алексеева Я.В., Бахметьева М.И., Варламова Ю.В., Гуля М.О., Лебедев Д.И., Лишманов Ю.Б., Мишкина А.И., Мочула О.В., Сазонова С.И., Саушкин В.В., Сморгон А.В. // Хроническая сердечная недостаточность через призму современных возможностей. Кардиоресинхронизирующая терапия / Под. ред. академика РАН Попова С.В. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2020. – Глава 6 – С. 115-141.

Тезисы

1. **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Intramyocardial haemorrhage and microvascular obstruction with different reperfusion strategies in patients with ST segment elevation // *Acute Cardiovascular Care*. - 2019. Volume 8, Issue Supplement_1. – P483. <https://doi.org/10.1177/2048872619829424>.
2. **Alekseeva YA.V.**, Vyshlov E.V., Mochula O.V., Ussov V.YU., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of various types of microvascular injury on area at risk in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2021. - Volume 10, Issue Supplement_1, zuab020.007, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab020.007>.
3. **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Павлюкова Е.Н., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Тезисы конгресса с международным участием «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2020». Кардиология. 2021;61(2): 155. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1562.
4. **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Марков В.А. Встречаемость феномена геморрагического пропитывания миокарда при разных реперфузионных стратегиях у пациентов с первичным STEMI // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (материалы конференции)*. – 2019. – Т8, № S1. – С. 5.
5. Мочула О.В., **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Марков В.А., Усов В.Ю. Роль МРТ с контрастным усилением в оценке повреждения сердца при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после реперфузионной терапии. Лучевая диагностика и терапия. 2019. - N 1(S). – С. 79. DOI: 10.223 28/2079-5343-2019-S-1-75-84. РИНЦ
6. **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Мочула О.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Феномен геморрагического пропитывания миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Российский национальный конгресс кардиологов (Материалы конгресса)*. - 2020. 29.09.2020 - 01.10.2020 Казань. С.689.
7. **Алексеева Я.В.**, Вышлов Е.В., Марков В.А., Рябов В.В., Усов В.Ю., Мочула О.В. Clinical associations of intramyocardial haemorrhage and microvascular obstruction in primary myocardial infarction with ST-segment elevation // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2020. - Volume 9, Issue 2 Supplement 1. – P119. <https://doi.org/10.1177/2048872620937980>.
8. Вышлов Е.В., **Алексеева Я.В.**, Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Микроваскулярная обструкция и геморрагическое пропитывание миокарда при остром инфаркте миокарда // *Евразийский кардиологический журнал (материалы конференции)*. 2019. - №S1. – С. 205.
9. **Алексеева Я.В.**, Мочула О.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Рябов В.В., Усов В.Ю., Марков В.А. Impact of different reperfusion strategies in primary myocardial infarction on microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage // *European Journal of Heart Failure. European Journal of Heart Failure Supplements*. – 2019. – 21. - Supplement S1. 3–4doi:10.1002/ejhf.1529.

10. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Вышлов Е.В., Мочула О.В., **Алексеева Я.В.**, Каредва С.А., Баев А.Е., Бахметьева Т.А., Рябов В.В., Беличенко О.И. МР-томография сердца с парамагнитным контрастным усилением в количественной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте, эффективности реваскуляризации, в индивидуальном прогнозировании постинфартной динамики. Сб.: Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. – СПб, 2018. – С. 164-165.
11. **Алексеева Я.В.**, Мочула О.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Рябов В.В., Усов В.Ю., Марков В.А. Early complications in various types of microvascular injury after primary myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) // European Journal of Heart Failure. – 2021. – 23. - Supplement S2. P.231.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аорто-коронарное шунтирование;
ГБ – гипертоническая болезнь;
ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда;
ДПК – двенадцатиперстная кишка;
ИМ – инфаркт миокарда;
ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;
ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия;
КАГ – коронарноангиография;
КИН – контраст-индуцированная нефропатия;
ЛЖ – левый желудочек;
МВО – микроваскулярная обструкция;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
НС – нестабильная стенокардия;
ОА – огибающая артерия;
ОГК – органы грудной клетки;
ПИМ – повторный инфаркт миокарда;
ПКА – правая коронарная артерия;
ПНА – передняя нисходящая артерия;
СД – сахарный диабет;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СМП – скорая медицинская помощь;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ТЛТ – тромболитическая терапия;
ФВ – фракция выброса;
ФИС – фармако-инвазивная стратегия;
ХБП – хроническая болезнь почек;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
Эхо-КГ – эхокардиография