

*На правах рукописи*

**Тереничева Мария Алексеевна**

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

3.1.20. Кардиология

3.1.25. Лучевая диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2022 г.

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук

**Шахнович Роман Михайлович**

Кандидат медицинских наук

**Стукалова Ольга Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

Орлова Яна Артуровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Седов Всеволод Парисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва ул. 3-я Черепковская, д.15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**Ускач Татьяна Марковна**

## Введение

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

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

### **Цель исследования:**

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

### **Задачи исследования**

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

### **Научная новизна**

- Впервые на основании контрастной МРТ произведена количественная оценка структуры повреждения миокарда желудочков у больных с ОИМпST с учетом сроков проведения реперфузионной терапии, размера, локализации ИМ, клинических особенностей больного в острый период заболевания (до 7 суток) и

через 12 месяцев; оценка динамики формирования и структуры рубца; оценка жизнеспособности миокарда по данным контрастной МРТ.

- Впервые проведен анализ влияния гетерогенной структуры рубца по данным МРТ на развитие значимых сердечно-сосудистых осложнений и клиническое течение заболевания по данным проспективного наблюдения в течение одного года.

### **Практическая значимость**

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

### **Положения, выносимые на защиту**

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

### **Внедрение результатов исследования**

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

### **Апробация результатов**

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России 20 августа 2021 года (протокол № 79). Диссертация рекомендована к защите.

## **Публикации**

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

## **Структура и объем диссертации**

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

## **Личный вклад автора в получение результатов исследования**

Автор проводил сбор и анализ литературы по теме исследования, курировал пациентов, принимал непосредственное участие в проведении МРТ сердца и оценке полученных результатов, проводил тканевой анализ с оценкой размера инфаркта, размера очагов микрососудистой обструкции, размера гетерогенной зоны. Автор составлял общую базу данных, принимал участие в статистической обработке полученных результатов. Автор лично написал все разделы диссертации, подготовил печатные работы и устные сообщения.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы**

Работа проведена на базе отдела неотложной кардиологии и отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

В исследование в период с ноября 2018г по август 2019г были включены 50 больных с ИМпST не позднее 48ч от начала заболевания. 7 человек в последующем отказались от участия в исследовании в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой/заболеванием средне-тяжелой формой COVID 19. 4 человека умерли в течение года (1 случай ВСС, у троих причиной смерти указана новая коронавирусная инфекция COVID 19). Первую и вторую точку исследования всего прошли 35 больных.

Средний возраст пациентов составил 57.2 лет, медианный возраст – 58.0 (52.5–64.0) лет. 76% пациентов были мужчинами в возрасте 55.5 (8.4) лет [56.5 (50.0–62.8) лет], возраст женщин, включенных в исследование, составил 62.9 лет [64.0 (55.0–67.0) лет] ( $p = 0.047$ ). Полная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика когорты пациентов.

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

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

Критерии невключения в исследование: инфаркт миокарда в анамнезе, сроки >48ч от начала заболевания, тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз; противопоказания к выполнению контрастной МРТ.

Диагноз ИМ устанавливали согласно Четвертому Универсальному определению ИМ. Для острого ИМпСТ использованы ЭКГ критерии, приведенные в рекомендациях европейского общества кардиологов от 2017 года: новые подъемы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях  $\geq 2.5$  мм у мужчин  $< 40$  лет,  $\geq 2$  мм у мужчин  $\geq 40$  лет;  $\geq 1.5$  мм у женщин в отведениях V2 -V3 и/или  $\geq 1$  мм в других отведениях; в случае заднего ИМ подъем сегмента ST должен составлять  $\geq 0.5$  мм в отведениях V7-V9. При блокаде левой ножки пучка Гиса и ритме желудочкового ЭКС: конкордантная элевация сегмента ST  $\geq 1$  мм в отведениях с положительным комплексом QRS, конкордантная депрессия сегмента ST  $\geq 1$  мм в отведениях V1-V3, дискордантная элевация сегмента ST  $\geq 5$  мм в отведениях с отрицательным комплексом QRS.

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

На 3-7е сутки выполнялась МРТ сердца с контрастированием с помощью сверхпроводящего МР-томографа с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл (Siemens Avanto). Бесконтрастная часть включала: кино МРТ в стандартных проекциях (2- и 4-камерная длинные оси, короткая ось ЛЖ) с оценкой КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ, оценкой нарушений локальной сократимости в 17 сегментах ЛЖ; T2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки отека миокарда (расценивался как повышение ИС более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом).

Для проведения контрастной части использовался гадолиний-содержащий контрастный препарат (Магневист) в дозе 0.15 ммоль/кг веса больного. Контрастная часть включала: раннее контрастирование (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата); отсроченное контрастирование (через 10-20 минут после внутривенного введения контрастного препарата). Участки, накопившие контрастный препарат, расценивались как зоны острого или хронического повреждения миокарда (в зависимости от наличия отека по данным T2-взвешенных изображений). Зоны сниженной интенсивности МР-сигнала, расположенные внутри области, накопившей контрастный

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

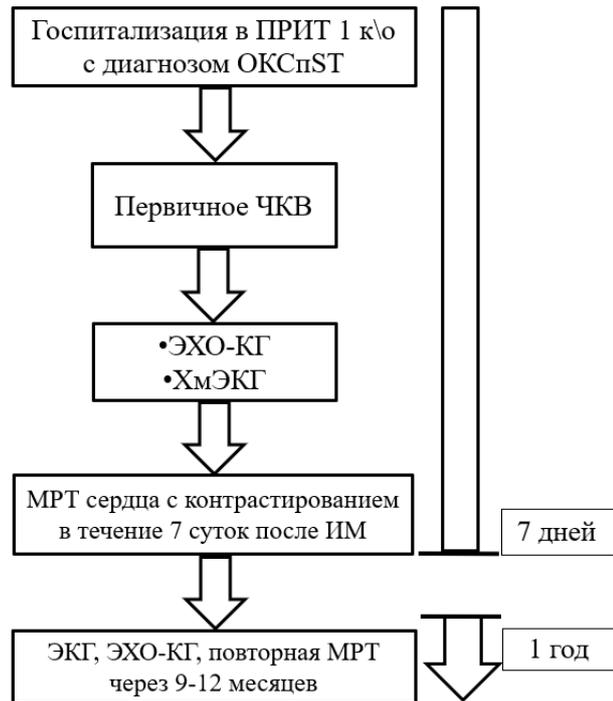
Для проведения тканевого анализа изображений использовалась программа CVI-42 (circle cardiovascular imaging). Оценивались размер ИМ, МСО, гетерогенная зона, ФВЛЖ. На основе анализа интенсивности МР-сигнала в зоне повреждения выделялась доля некроза (более 5 стандартных отклонений в сравнении с неповрежденным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

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

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

Согласно актуальным клиническим рекомендациям наличие ХСН у больного, перенесшего ИМ, определялось наличием клинических симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, наличие венозного застоя в легких по данным рентгенографии в сочетании с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида ( $BNP > 35$  пг\мл)). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Рисунок 1 – Дизайн исследования.



Комбинированная конечная точка исследования включала общую смертность, нефатальный ИМ, развитие ХСН, госпитализация по поводу обострения ИБС и декомпенсации сердечной недостаточности, незапланированная реваскуляризация, ишемический инсульт.

### Статистический анализ

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

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

Для изучения связи категориальных переменных использовался точный тест Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0.05$ . Для оценки размера эффекта качественных и количественных предикторов в отношении бинарных исходов использовалось отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом. Для оценки дискриминативной способности количественных предикторов в отношении

бинарных исходов проводился ROC-анализ с оценкой AUC (с 95% доверительным интервалом), также оценивалось оптимальное пороговое значение предиктора с использованием минимальной J-статистики Юдена. Диагностические характеристики предикторов оценивались с использованием чувствительности и специфичности (с соответствующими точными 95% доверительными интервалами).

Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовался тест Манна-Уитни, для сравнения связанных выборок – тест Уилкоксона, различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) Спирмена с соответствующим 95% доверительным интервалом.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При анализе клинических факторов риска возникновения МСО была выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием МСО и наличием сахарного диабета 2 типа (ОР 1.9 ДИ 1.1-3.26,  $p=0.012$ ).

При анализе влияния МР-характеристик ОИМ на риск развития МСО – была выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием МСО и размером инфаркта (ОР 2.81, ДИ 1.38-5.72,  $p=0.0004$ ). При построении ROC-кривой значение размера ИМ, при котором возрастал риск развития МСО составил 18.8% (чувствительность 79.3%, специфичность 69.6%).

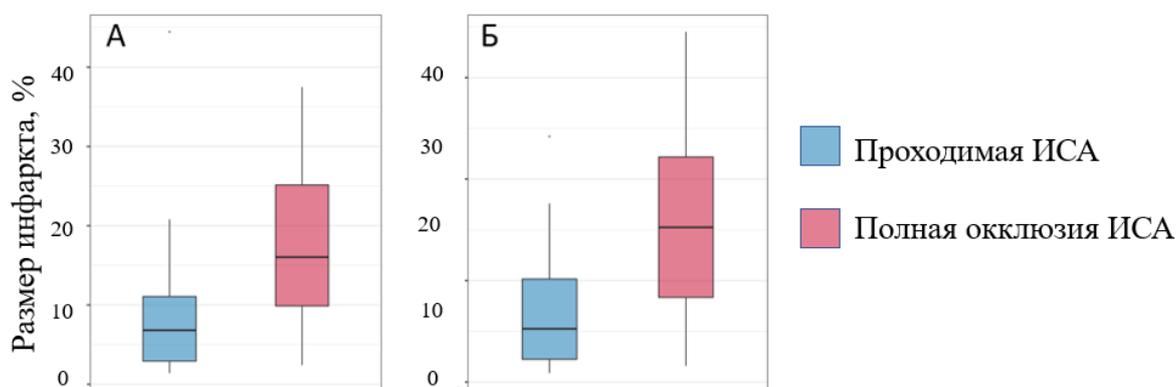
При анализе количественных клинических характеристик пациентов статистически значимой взаимосвязи между размером гетерогенной зоны и основными клиническими характеристиками пациентов выявлено не было. Была выявлена статистически достоверная связь между величиной гетерогенной зоны в остром периоде ИМ и увеличением возраста пациентов ( $\rho=0.544$ ,  $p<0.0001$ ).

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

$p=0.2$ ). Размер инфаркта, по данным МРТ, был достоверно больше в группе, где пЧКВ выполнялось  $\geq 3$ ч от начала симптомов, и составил  $18.1 \pm 1.7\%$  от массы ЛЖ по сравнению с группой с более ранней реваскуляризации ( $10.9 \pm 1.9\%$ ,  $p=0.009$ ). Размер МСО также был больше в группе более позднего проведения пЧКВ ( $2.6 \pm 0.64\%$  vs  $0.03 \pm 0.3\%$  в группе ранней реваскуляризации,  $p=0,027$ ). Достоверной взаимосвязи между временем проведения пЧКВ и размером гетерогенной зоны выявлено не было.

Пациенты с полной окклюзией ИСА имели статистически значимо больший размер ИМ при первичном ( $18.6 \pm 9.9\%$ ) и повторном ( $15.8 \pm 8.7\%$ ) исследовании по сравнению с пациентами с проходимой ИСА ( $10.3 \pm 10.7\%$  и  $7.4 \pm 6.5\%$ ),  $p = 0.0044$  и  $p = 0.0035$  соответственно (рисунок 2).

Рисунок 2 – Взаимосвязь размера ИМ и проходимости ИСА



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

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

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

Концентрация BNP при первичном исследовании была статистически значимо ассоциирована с размером ИМ при первичном ( $p = 0.63$ , 95% ДИ:  $0.35 - 0.81$ ,  $p = 0.0002$ ) и повторном ( $p = 0.44$ , 95% ДИ:  $0.05 - 0.71$ ,  $p = 0.0294$ ) исследовании, размером

гетерогенной при первичном ( $\rho = 0.56$ , 95% ДИ: 0.25 – 0.77,  $p = 0.0018$ ) и повторном ( $\rho = 0.43$ , 95% ДИ: 0.03 – 0.71,  $p = 0.0369$ ) исследовании. Концентрация BNP при первичном исследовании не была статистически значимо ассоциирована с МСО при первичном (ОШ = 1.000, 95% ДИ: 0.998 – 1.002,  $p = 0.8855$ ) и повторном ( $\rho = 0.28$ , 95% ДИ: -0.13 – 0.61,  $p = 0.1781$ ) исследовании.

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

В течение периода наблюдения у 20 (53.8%) больных отмечался комбинированный исход (рисунок 3). У 15 человек (38.5%) отмечалось развитие начальных признаков ХСН. 8 больным (20.5%) потребовалось проведение внеплановой реваскуляризации. У 2 (5.1%) отмечалось развитие ОНМК, у троих (7.7%) - повторного ИМ. У 4 пациентов (10.3%) отмечалось развитие летального исхода.

Рисунок 3 – Частота исходов через 1 год после госпитализации

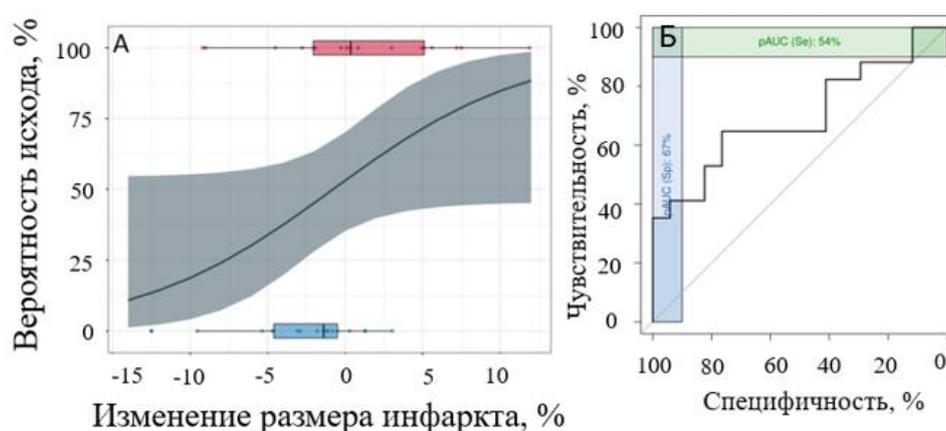


При анализе динамики МРТ-характеристик инфаркта миокарда за период наблюдения нами не было обнаружено статистически значимых изменений размера инфаркта ( $p = 0.3258$ ). Обращало на себя внимание большие межиндивидуальные различия динамики размера ИМ: у некоторых пациентов отмечается выраженное уменьшение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

При сравнительном анализе изменений среди пациентов, у которых развивалась комбинированная конечная точка, было выявлено увеличение либо менее выраженное

уменьшение размера инфаркта ( $1.0 \pm 5.7\%$ ) по сравнению с пациентами без исхода ( $-2.6 \pm 3.9\%$ ) (рисунок 4А). Увеличение размера ИМ было ассоциировано с риском развития комбинированной точки (ОШ = 1.17 (95% ДИ: 1.01-1.42,  $p = 0.0586$ ), при этом изменение размера инфаркта обладало статистически значимой дискриминативной способностью (рисунок 4Б) в отношении комбинированного исхода: AUC = 0.70 (95% ДИ: 0.52-0.88).

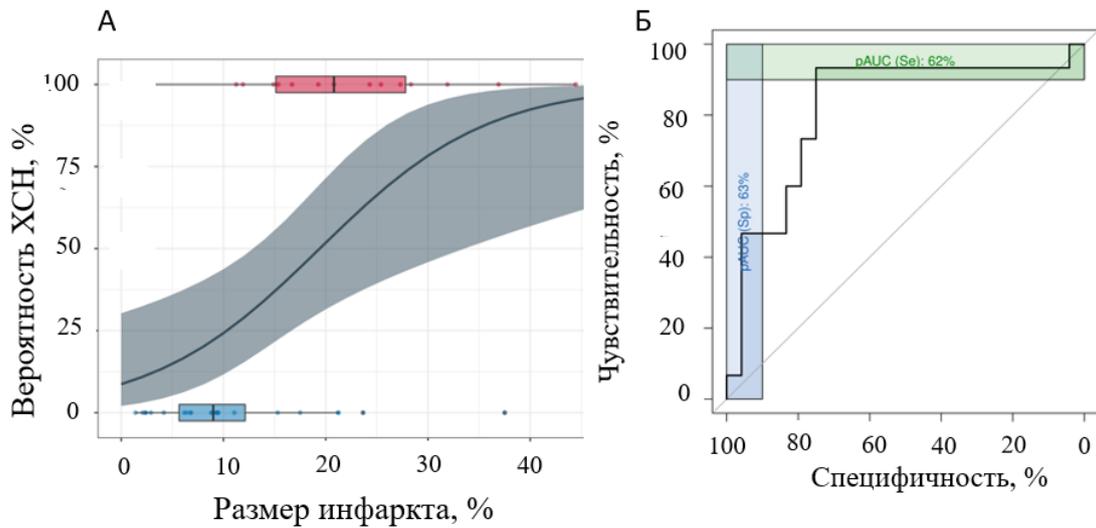
Рисунок 4 – Влияние динамики размера ИМ в течение 1 года на комбинированный исход



Примечания: А – Вероятность развития комбинированного исхода в зависимости от изменений размера инфаркта. Б – Результаты ROC-анализа изменений размера инфаркта в отношении вероятности развития комбинированного исхода.

Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование характеризовались большим размером ИМ при первичном исследовании ( $22.0 \pm 10.9\%$ ) по сравнению с пациентами без ХСН ( $10.6 \pm 8.5\%$ ). Увеличение размера инфаркта миокарда было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН (рисунок 5А): ОШ = 1.17 (95% ДИ: 1.01-1.42,  $p = 0.0586$ ), при этом размер инфаркта обладал статистически значимой дискриминативной способностью в отношении развития ХСН: AUC = 0.82 (95% ДИ: 0.67-0.97). Пороговое значение для размера инфаркта, определенное с использованием J-статистики Юдена (11.2%) характеризовалось 93.3% чувствительностью и 75,0% специфичностью (рисунок 5Б).

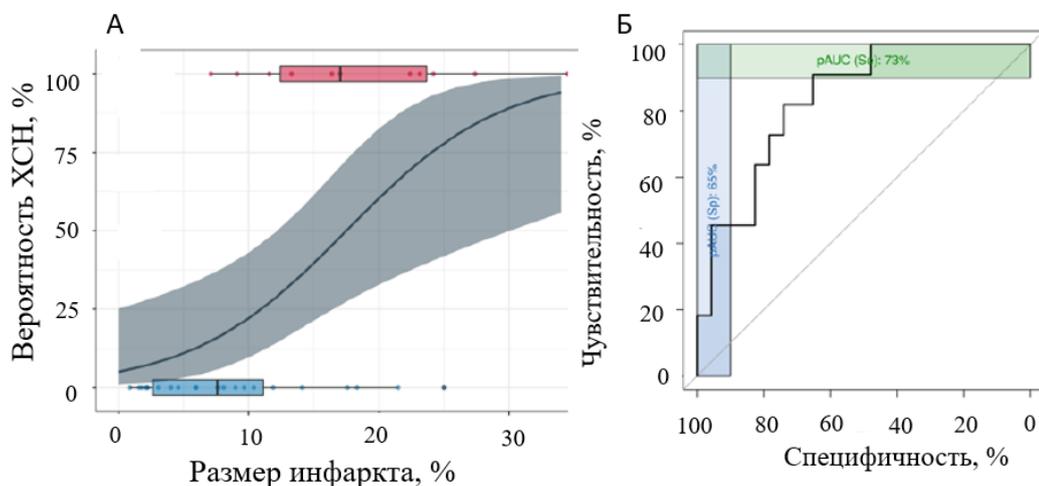
Рисунок 5 – Влияние размера острого ИМ на развитие ХСН в течение 1 года



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

Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование также характеризовались большим размером ИМ и при повторном исследовании ( $18.7\% \pm 8.4$ ) по сравнению с пациентами без ХСН ( $8.5 \pm 6.8\%$ ). Увеличение размера инфаркта миокарда при повторном исследовании было статистически значимо ассоциировано с риском достижения комбинированной конечной точки (рисунок 6А): ОШ = 1.18 (95% ДИ: 1.07-1.36,  $p = 0.0054$ ), при этом размер инфаркта при повторном исследовании обладал статистически значимой дискриминативной способностью в отношении развития ХСН: AUC = 0.83, 95% ДИ: 0.70 – 0.97). Пороговое значение для размера инфаркта (9.1%) характеризовалось 90.9% чувствительностью и 65.2% специфичностью (рисунок 6Б).

Рисунок 6 – Влияние размера ИМ при исследовании через 1 год на развитие ХСН в течение 1 года



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

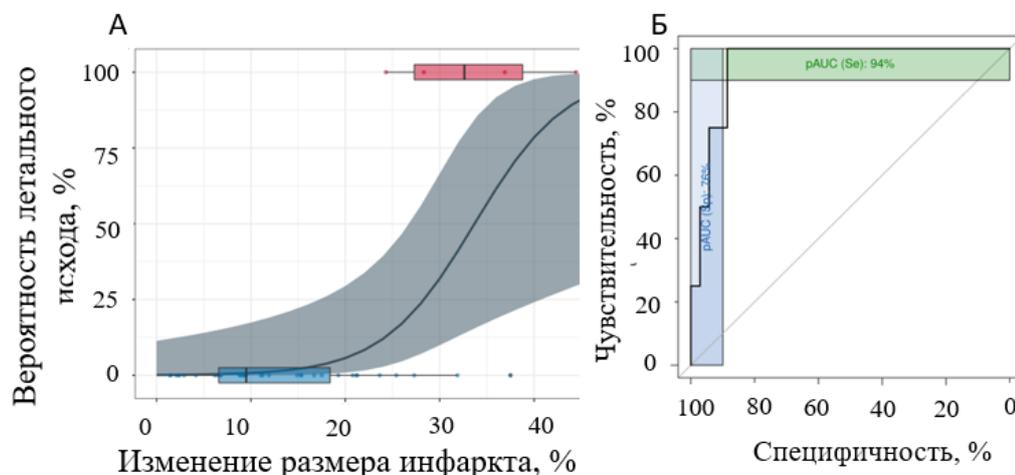
Была выявлена статистически значимая прямая корреляция между размером острого ИМ и КДО ЛЖ при первичном и повторном исследовании:  $\rho = 0.42$  (95% ДИ: 0.12 – 0.65,  $p = 0.0085$ ) и  $\rho = 0.37$  (95% ДИ: 0.03 – 0.63,  $p = 0.033$ ).

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

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

Пациенты, у которых развился летальный исход в течение 1 года после включения в исследование, имели существенно больший размер ИМ и при первичном исследовании ( $33.5 \pm 9.0\%$ ) по сравнению с пациентами, пережившими 1-летний период ( $12.8 \pm 9.0\%$ ). Увеличение размера ИМ при первичном исследовании было статистически значимо ассоциировано с риском летального исхода (рисунок 7А): ОШ = 1.23 (95% ДИ: 1.08 – 1.54,  $p = 0.0155$ ), при этом размер инфаркта обладал статистически значимой дискриминативной способностью в отношении данного исхода: AUC = 0.95, 95% ДИ: 0.88 – 1.00). Пороговое значение для размера инфаркта (24%) характеризовалось 100.0% чувствительностью и 88.6% специфичностью (рисунок 7Б).

Рисунок 7 – Влияние размера острого ИМ на вероятность развития летального исхода



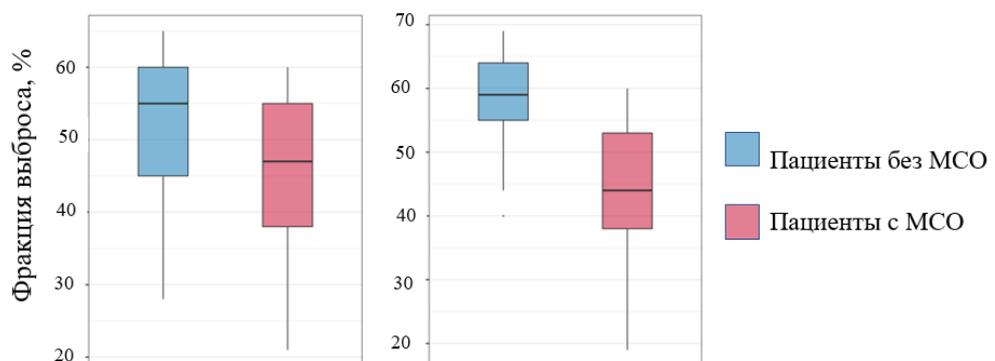
Примечания: А – Вероятность развития летального исхода в зависимости от размера инфаркта в остром периоде. Б – Результаты ROC-анализа.

У 53.8% пациентов была выявлена МСО в остром периоде ИМ. Средние ее значения составляли 0.1% от массы миокарда ЛЖ. При повторном исследовании МСО сохранялась у 17.6% пациентов. У пациентов, у которых МСО сохранялась при исследовании через год, отмечалось уменьшение зоны МСО на 1.2 ( $\pm 2.5\%$ ),  $p = 0.0012$ . Достоверной взаимосвязи между сохранением МСО через год и частотой комбинированной конечной точки выявлено не было.

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

Несмотря на отсутствие достоверных взаимосвязей с развитием ХСН, пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую фракцию выброса в остром периоде инфаркта ( $44.1 \pm 10.6\%$ ) по сравнению с пациентами без МСО ( $52.9 \pm 10.5\%$ ),  $p = 0.0209$  (рисунок 8А). Также пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую фракцию выброса при повторном исследовании через год ( $44.8 \pm 11.1\%$ ) по сравнению с пациентами без МСО ( $58.9 \pm 8.0\%$ ),  $p = 0.0004$  (рисунок 8Б).

Рисунок 8 – Влияние наличия МСО на величину ФВЛЖ



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

Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией выброса при первичном и повторном исследовании и размером МСО при первичном

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

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

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

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

#### *Взаимосвязь размера гетерогенной зоны и прогноза больных с ИМnST*

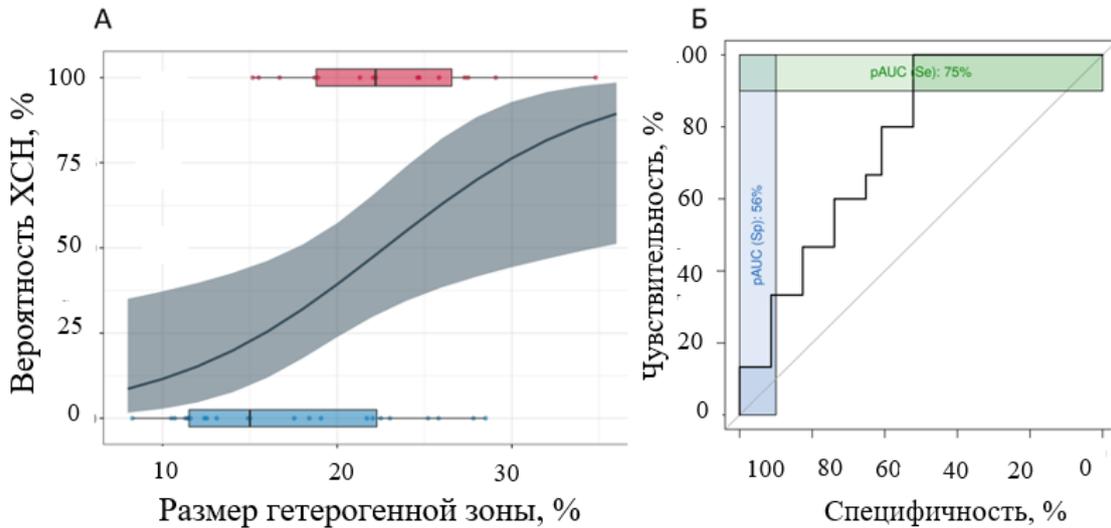
Были проанализированы изменения размера гетерогенной зоны у пациентов в остром периоде ИМ и при исследовании через 12 месяцев. В среднем размер гетерогенной зоны в остром периоде ИМ и по окончании периода наблюдения составлял 19.4% и 16.0% от массы ЛЖ соответственно. Были обнаружены статистически значимые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

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

Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование характеризовались большим размером гетерогенной зоны при первичном исследовании  $(23.0 \pm 5.5\%)$  по сравнению с пациентами без ХСН  $(17.2 \pm 6.3\%)$ . Увеличение гетерогенной зоны было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН (рисунок 10А): ОШ = 1.17

(95% ДИ: 1.05 – 1.35,  $p = 0.0128$ ), при этом размер гетерогенной зоны обладал статистически значимой дискриминативной способностью (рисунок 10Б) в отношении развития ХСН:  $AUC = 0.75$  (95% ДИ: 0.60 – 0.91,  $p=0.0034$ ). Пороговое значение для объема гетерогенной зоны, определенное с использованием J-статистики Юдена (15.1%) характеризовалось 100.0% чувствительностью и 52.2% (30.6–73.2) специфичностью.

Рисунок 10 – Влияние размера гетерогенной зоны на вероятность развития ХСН



Примечания: А – Вероятность развития ХСН в зависимости от размера гетерогенной зоны в остром периоде ИМ. Б – Результаты ROC-анализа.

Пациенты с ХСН через 1 год после включения в исследование также имели больший размер гетерогенной зоны при повторном исследовании ( $19.4 \pm 7.0\%$ ) по сравнению с пациентами без ХСН ( $14.4 \pm 4.8\%$ ) (рисунок 11А). Увеличение размера гетерогенной зоны было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН ( $ОШ = 1.17$  (95% ДИ: 1.02 – 1.38,  $p = 0.0369$ ); размер гетерогенной зоны обладал статистически значимой дискриминативной способностью в отношении развития ХСН:  $AUC = 0.72$  (95% ДИ: 0.54 – 0.91). Пороговое значение для размера гетерогенной зоны (11.6%) характеризовалось 100.0% чувствительностью и 36.4% специфичностью.

Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между фракцией выброса при первичном (рисунок 12) исследовании и размером гетерогенной зоны при первичном исследовании:  $\rho = -0.44$  (95% ДИ: -0.67 – -0.14,  $p = 0.0064$ ). При повторном исследовании фракции выброса ассоциация с размером гетерогенной зоны не была статистически значимой:  $\rho = -0.27$  (95% ДИ: -0.56 – 0.08,  $p = 0.1235$ ).

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

### **Заключение**

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

Были определены факторы, ассоциировавшиеся с ухудшением прогноза больных с ОИМпСТ по результатам годичного наблюдения. Увеличение размера инфаркта в течение года было ассоциировано с риском развития комбинированного исхода. Большой размер инфаркта как в остром периоде, так и через год был ассоциирован с увеличением риска развития ХСН. Размер ОИМ  $\geq 11.2\%$  был ассоциирован с выявлением начальных признаков ХСН через год после ОИМ. Размер ОИМ  $\geq 24\%$  от массы левого желудочка достоверно ассоциировался со смертностью от всех причин. Увеличение размера гетерогенной зоны в остром периоде инфаркта было статистически значимо ассоциировано с риском развития ХСН. Размер гетерогенной зоны  $\geq 15.1\%$

ассоциировался с риском развития ХСН. Развитие аневризмы левого желудочка отмечалось у 40% пациентов с наличием микрососудистой обструкции при первичном исследовании и не зарегистрировано среди пациентов без микрососудистой обструкции ( $p=0.0039$ ).

### Выводы

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

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

3. Увеличение размера инфаркта в течение года было ассоциировано с риском достижения комбинированной конечной точки. Большой размер инфаркта как в остром периоде, так и при исследовании через год ассоциирован с увеличением риска развития ХСН. Размер ОИМ  $\geq 11.2\%$  был ассоциирован с выявлением начальных признаков ХСН при исследовании через год. При размере ОИМ  $\geq 24\%$  от массы левого желудочка увеличивался риск смерти от всех причин. Увеличение размера гетерогенной зоны в остром периоде инфаркта приводило к возрастанию риска развития ХСН. Размер гетерогенной зоны  $\geq 15.1\%$  являлся пороговым значением в отношении риска развития ХСН через 12 месяцев.

4. Поражение передней нисходящей артерии было связано с большим размером ОИМ ( $16.97 \pm 3.3$  vs  $12.05 \pm 1.4$  в группе других инфаркт-связанных артерий,  $p=0.02$ ). Полная окклюзия инфаркт-связанной артерии ассоциировалась как большим размером инфаркта, так и с большим риском развития микрососудистой обструкции. Увеличение

концентрации BNP в остром периоде инфаркта было связано с увеличением размера инфаркта как в остром периоде, так и при исследовании через 12 месяцев. Концентрация BNP, оценивавшаяся в течение первых трех дней после инфаркта, коррелировала с размером гетерогенной зоны (как в остром периоде, так и при исследовании через год). Уровень С-реактивного белка в течение первых трех дней после инфаркта был ассоциирован с увеличением размера гетерогенной зоны в остром периоде инфаркта.

### **Практические рекомендации**

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

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Тереничева М.А. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием / Тереничева М.А., Шахнович Р.М., Стукалова О.В. и соавт. // Кардиология. – 2021. – Т.61, №1. – С.44-51.
2. Тереничева М.А. Взаимосвязь структурных изменений миокарда у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным контрастной МРТ с особенностями коронарного поражения и временем реперфузионной терапии / Тереничева М.А., Шахнович Р.М., Стукалова О.В. и соавт. // REJR. – 2021. – Т.11, №1. – С.114-124.
3. Тереничева М.А. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Часть 1. Показания и противопоказания к исследованию. Основные методики / Тереничева М.А., Стукалова О.В., Шахнович Р.М. и соавт. // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, №4. – С. 497-501.

4. Тереничева М.А. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Часть 2. Оценка прогноза заболевания / Тереничева М.А., Стукалова О.В., Шахнович Р.М и соавт. // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, №4. – С. 553-557.

### Список сокращений

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

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