

*На правах рукописи*

**ДЕМИДОВА  
МАРИНА МИХАЙЛОВНА**

**МАРКЕРЫ ПЕРИОДА РЕПЕРФУЗИИ  
ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST  
И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Тихоненко Виктор Михайлович

профессор Лундского Университета (Швеция) MD, PhD Платонов Петр Георгиевич

Официальные оппоненты:

Шабров Александр Владимирович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», главный научный сотрудник

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ГБУ «Городская клиническая больница №51» Департамента Здравоохранения г. Москвы, первичное сосудистое отделение, заведующий

Новиков Владимир Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра функциональной диагностики, заведующий

Ведущая организация - ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru))

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук профессор

Недошивин Александр Олегович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Основной стратегией лечения пациентов острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST является реперфузионная терапия (O'Gara P.T. et al., 2013, Steg G. et al., 2012). Как можно более раннее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии позволяет остановить каскад ишемического повреждения и ограничить площадь некроза миокарда, являющуюся ведущим фактором, влияющим на прогноз (Byrne R.A. et al., 2010, Bello D. et al., 2011).

Однако, прерывая прогрессирующее ишемическое повреждение, реперфузия сама по себе вызывает дополнительное повреждение тканей, называемое реперфузионным повреждением (Turer A.T., Hill J.A., 2010, Jennings R.V. et al., 1960). Реперфузионное повреждение может приводить к расширению зоны некроза, микроваскулярной обструкции, стэннозирования миокарда. Реперфузионные аритмии, которые ранее расценивали как признак успешной реперфузии (Miller F.C. et al., 1986, Gore J.M. et al., 1988, Six A.J. et al., 1991), сейчас рассматриваются в качестве одного из клинических проявлений реперфузионного повреждения (Engelen D.J. et al., 2003, Majidi M. et al., 2008, 2009, Terkelsen C.J. et al., 2009). В настоящее время чрезвычайно актуальным является изучение механизмов реперфузионного повреждения, разработка способов его диагностики, предотвращения или ограничения.

ЭКГ является основным неинвазивным методом оценки периода реперфузии. В центрах, не имеющих возможности для выполнения первичной ангиопластики, и на догоспитальном этапе, где в качестве основного метода реперфузионной терапии применяется тромболитическая терапия, эффективность последней оценивается по косвенным критериям, основной из которых – электрокардиографический. Одним из недостатков ЭКГ оценки является значительное время, необходимое для принятия решения об успешности или неуспешности реперфузии (Antman E.M. et al., 2004), и необходимости проведения спасительной ангиопластики. Необходима разработка ЭКГ-критериев, позволяющих судить об эффективности реперфузии в ранние сроки.

При проведении первичной ангиопластики перед ЭКГ методом не стоит задач оценки эффективности восстановления кровотока на эпикардиальном уровне, но необходима своевременная диагностика неадекватности восстановления перфузии на микроциркуляторном уровне и реперфузионного повреждения. Однако на настоящий момент такие критерии отсутствуют.

Течение периода реперфузии находится в прямой зависимости от размера зоны ишемического повреждения, выраженности и давности ишемии, наличия прекондиционирования миокарда, «аритмической готовности» - индивидуальной уязвимости к возникновению аритмий в условиях ишемии-реперфузии. Поэтому изучать период реперфузии невозможно в отрыве от анализа особенностей предшествующего ему периода острой ишемии и прогрессирующего некроза миокарда. Однако, первые минуты и даже часы ОИМ с элевацией ST, характеризующиеся острой ишемией миокарда, высоким риском жизнеугрожающих аритмий, протекают до контакта пациента с медиками.

Жизнеугрожающие аритмии, в частности, фибрилляция желудочков (ФЖ), остаются ведущей причиной смерти больных на догоспитальном этапе (Norris R.M., 1998, Sayer J.W. et al., 2000). Успех дефибрилляции определяется, главным образом, временем от развития ФЖ до дефибрилляции, поэтому основной стратегией в отношении жизнеугрожающих аритмий при ОИМ с элевацией ST является их прогнозирование и профилактика (Zipes D.P. et al., 2006). В то же время, данные о предикторах желудочковых аритмий в острой фазе ОИМ с элевацией ST противоречивы, отсутствуют знания об электрокардиографических маркерах, способных предсказать надвигающуюся ФЖ.

Отсутствует также единое мнение о прогностической значимости реперфузионных аритмий. Принято считать, что желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков в остром периоде инфаркта миокарда значительно повышают внутригоспитальную летальность, но не влияют на отдаленный прогноз (Behar S. et al., 1990, Jensen G.V. et al., 1997, Piccini J.P. et al., 2008). Однако эти представления базируются на исследованиях, проведенных в эру тромболизиса или еще до его активного применения. Насколько распространены их результаты на пациентов, подвергнутых первичной ангиопластике, не вполне понятно.

## Степень разработанности темы диссертации

В течение последних лет в логистике оказания помощи больным ОИМ с элевацией ST, наряду с установкой на максимально быстрое восстановление эпикардального кровотока, все большее внимание уделяется мероприятиям по защите миокарда в зоне риска и минимизации его дополнительного повреждения при реперфузии (Antman E.M. et.al., 2004). В настоящее время чрезвычайно активно идет поиск фармакологических субстанций и разработка лечебных стратегий, направленных на предотвращение или минимизацию реперфузионного повреждения (Heusch G., 2013). Наблюдение за течением периода реперфузии на современном этапе подразумевает не только раннюю оценку эффективности восстановления кровотока, но и прогнозирование и выявление реперфузионного повреждения.

В рутинной клинической практике реперфузионное повреждение диагностируют, опираясь на клиническую картину и ангиографические критерии. Недостатком клинической оценки является малая специфичность, ангиографический контроль не всегда доступен. Показано, что диагностировать реперфузионное повреждение можно при выявлении зон микроваскулярной обструкции при магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Lima J.A. et al., 1995, Wu K.C. et al., 1998), проведение которого, однако, не является стандартом обследования больных ОИМ с элевацией ST. В экспериментальных (Fan X., Schulz R., 2012) и пилотных клинических исследованиях (Nilsson L., 2012) ведется активный поиск лабораторных биомаркеров для оценки реперфузионного повреждения, однако на настоящий момент способ далек от широкого клинического применения. Необходимы простые, основанные на данных дешевых и малоинвазивных исследований, критерии для прогнозирования и выявления реперфузионного повреждения, которые могли бы использоваться при наблюдении за пациентом при проведении реперфузионной терапии в режиме реального времени.

Основным фактором, влияющим на прогноз больных ОИМ с элевацией ST, является размер зоны повреждения миокарда. Возможность прогнозирования выраженности повреждения миокарда на основании изменений процессов деполяризации и реполяризации при ишемии и реперфузии является объектом

активных исследований, но их результаты противоречивы (Aldrich H.R. et al., 1988, Ripa R.S. et al., 2005, Tjandrawidjaja M.C. et al., 2010, van Hellemond I.E. et al., 2011., Ringborn M. et al., 2014). Недостаточно изучена связь аритмий, возникающих в периоде ишемии и реперфузии с размером зоны повреждения миокарда (Majidi M. et al., 2009). Отсутствует также единое мнение о прогностической значимости реперфузионных аритмий.

Основная масса исследований, посвященных прогностической значимости фибрилляции желудочков и устойчивой желудочковой тахикардии в остром периоде инфаркта миокарда, проведены до активного внедрения реперфузионной терапии (Schwartz P. et al., 1985, Behar S. et al., 1990, Nicod P. et al., 1988) или у больных, подвергнутых системному тромболизису (Volpi A. et al., 1989, Newby K.H. et al., 1998). Исследования прогностической значимости ФЖ у больных ОИМ, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), немногочисленны, проведены на селективных выборках или оценивают только краткосрочный прогноз (Piccini J.P. et al., 2008, Mehta R.H. et al., 2004, Mehta R.H. et al., 2009). Необходимы исследования отдаленного прогноза ФЖ в остром периоде ОИМ на неселектированных выборках пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам.

## **Цель**

Изучить особенности периодов ишемии и реперфузии при разных методах восстановления кровотока, исследовать возможность оценки реперфузионного повреждения и его влияния на прогноз у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST.

## **Задачи исследования**

1. Изучить динамику сегмента ST в ходе проведения системного тромболизиса у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и оценить возможность ранней оценки эффективности тромболитической терапии.

2. При экспериментальном инфаркте миокарда исследовать динамику процессов деполяризации и реполяризации при окклюзии и реперфузии и оценить ее связь с размером зоны повреждения миокарда и финальной площадью некроза.

3. У больных острым инфарктом миокарда с элевацией ST при проведении первичной ангиопластики проанализировать связь динамики сегмента ST с характеристиками кровотока по инфаркт-связанной артерии.

4. Изучить распространенность, закономерности возникновения аритмий при остром инфаркте миокарда и выявить предикторы жизнеугрожающих нарушений ритма в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией ST.

5. Проанализировать структуру желудочковых аритмий при экспериментальном инфаркте миокарда, оценить их связь с маркерами электрической неоднородности миокарда, размером зоны повреждения миокарда, финальной площадью некроза, и выявить их предикторы.

6. Проанализировать связь ЭКГ маркеров периода реперфузии с последующим ремоделированием, состоянием сократительной активности миокарда, течением заболевания и прогнозом.

7. Оценить влияние жизнеугрожающих реперфузионных желудочковых аритмий на последующий прогноз больных инфарктом миокарда с элевацией ST, перенесших первичную ангиопластику.

### **Научная новизна**

Показана связь пика усугубления элевации ST, за которым следует ее быстрое снижение и нормализация ST, с моментом восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии и описаны количественные параметры реперфузионного пика.

В экспериментальных условиях установлено, что величина реперфузионного пика коррелирует с размером финальной зоны некроза миокарда.

Продемонстрировано, что максимальная выраженность альтернации зубца T, возникающей на фоне острой ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда, коррелирует с объемом повреждения миокарда.

На модели экспериментального инфаркта миокарда выявлены предикторы угрожающей фибрилляции желудочков при острой ишемии миокарда.

Выявлены клинические, ангиографические и электрокардиографические предикторы фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда с элевацией ST, в том числе - фибрилляции желудочков, ассоциированной с реперфузией.

На большой неселектированной популяции больных острым инфарктом миокарда с элевацией ST, подвергнутых первичным чрескожным коронарным вмешательствам, впервые показан долговременный прогноз в зависимости от наличия фибрилляции желудочков в остром периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Продемонстрировано, что проведение непрерывного мониторинга ЭКГ во время системной тромболитической терапии, позволяющее прогнозировать восстановление кровотока по регистрации реперфузионного пика, дает возможность значительно сократить сроки оценки ее эффективности.

Показано, что величина элевации сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством у больных острым инфарктом миокарда с элевацией ST должна учитываться в оценке риска развития реперфузионной фибрилляции желудочков.

Показано, что быстрое уширение комплекса QRS при острой ишемии, сопровождаемое изменением морфологии комплекса по типу появления J-волны позволяет прогнозировать надвигающуюся фибрилляцию желудочков, что может позволить оптимизировать время до дефибрилляции.

Подтверждена важность телеметрического наблюдения за пациентами острым инфарктом миокарда с элевацией ST не менее, чем в течение 16-17 часов после реперфузии, поскольку наибольшее количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии возникают отсроченно после восстановления кровотока.

Доказано, что пациенты, успешно реанимированные и выписанные из стационара после фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии, осложнившей течение острого периода инфаркта миокарда с элевацией ST, не нуждаются в установке кардиовертеров-дефибрилляторов или профилактическом назначении антиаритмических препаратов, и могут получать стандартную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики.

## Методология и методы исследования

Исследование включает экспериментальную часть, клиническое исследование с непрерывным мониторингом ЭКГ в остром периоде ОИМ с элевацией ST и последующим проспективным наблюдением и клиническое ретроспективное исследование на базе регистра.

Основная группа обследованных включает 1718 пациентов ОИМ с элевацией ST, госпитализированных в 2007-2009 гг в клинику Лундского Университета, г. Лунд, Швеция для первичной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. На этой группе изучены предикторы и прогноз жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией ST. Клиническая информация и данные о летальности были получены из Регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions), ангиографические характеристики из регистра SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register), данные об имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) – из госпитального регистра ИКД. Для верификации случаев ФЖ/ЖТ и получения информации о времени и обстоятельствах возникновения ФЖ были проанализированы истории болезни пациентов, электрокардиограммы и записи телеметрии.

Для изучения предикторов ФЖ и ЖТ, ассоциированных с реперфузией, в связи с относительно редкой встречаемостью этих аритмий выборка была расширена до 6-летнего периода: с 2007 по 2012 год, всего за этот период было госпитализировано 3724 пациента. Помимо клинических и ангиографических характеристик, нами были проанализированы электрокардиограммы пациентов: исторические ЭКГ, зарегистрированные до коронарного эпизода, и ЭКГ перед ЧКВ.

Изучение динамики процессов реполяризации во время восстановления коронарного кровотока было изучено в группе пациентов, которым в течение первых суток инфаркта миокарда проводилось непрерывное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях. В эту группу вошло 140 человек, 70-ти из них, госпитализированным в СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова в период 2007-2009 гг, проведена системная тромболитическая терапия (СТЛ) проурокиназой (2000000 МЕ внутривенно болюсно и 4000000-6000000 МЕ внутривенно капельно в

течение 60 минут), 70-ти, госпитализированным в период 2010-2011 гг. – чрескожные коронарные вмешательства. После выписки пациенты находились под проспективным динамическим наблюдением, средняя длительность которого составила  $43 \pm 29$  месяца, максимальная - 94 месяца.

Для подтверждения связи выявленных при непрерывном мониторинге ЭКГ феноменов с моментом реперфузии, а также изучения их связи с размером повреждения миокарда было проведено экспериментальное исследование. Оно также позволило провести детальный анализ процессов деполяризации и реполяризации в ходе прогрессирования ишемии и некроза в периоде окклюзии, невозможный в клинических условиях. В качестве экспериментальной модели инфаркта миокарда была выбрана модель на свиньях, у которых инфаркт миокарда индуцировали путем раздувания баллона для ангиопластики, расположенного в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) непосредственно после отхождения первой диагональной ветви. Длительность периода окклюзии составляла 40 минут, после чего баллон сдували, степень восстановления кровотока контролировали при повторной ангиографии. Длительность периода реперфузии составляла 4 часа. Для оценки зоны риска на 20-й минуте окклюзии животным внутривенно вводили  $^{99}\text{Tc}$ Технеций. За 30 минут до окончания эксперимента животным внутривенно вводили гадолиний для последующей оценки зоны некроза. Через 4 часа от момента восстановления кровотока эксперимент прекращали, проводили эвтаназию животных, эксплантировали сердце и выполняли *ex-vivo* однофотонную позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) для оценки зоны риска и МРТ для оценки финальной площади некроза. В общей сложности, 4 серии экспериментов, проведенных по единому протоколу в 2010-2011 гг, включили 38 экспериментальных животных.

Методы обследования включали коронароангиографию, эхокардиографию, электрокардиографию, непрерывное 12-канальное мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование, методы лабораторной диагностики, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, магнитно-резонансное исследование.

При анализе ЭКГ помимо стандартных критериев, учитывали наличие или отсутствие патологических зубцов Q, амплитуду и полярность зубцов T, наличие

или отсутствие зубцов S в отведениях с rS-конфигурацией и определяли J/R-соотношение в отведениях с qR-конфигурацией для последующей оценки градации ишемии по классификации Скларовского-Бирнбаума и по классификации Андерсона-Вилкинса. При анализе исторических ЭКГ учитывали наличие ЭКГ-признаков синдрома ранней реполяризации: подъема точки J  $\geq 1$  мм в двух последовательных нижних или латеральных отведениях, сопровождаемого регистрацией волны J или изменения наклона терминальной части зубца R.

Мониторирование ЭКГ проводилось с использованием кардиорегистраторов «Кардиотехника 04-8м» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия) и рентгеногативного кабеля (Mac Lab, USA). Расположение электродов соответствовало схеме Мэсон-Ликар. За изолинию принимали средний уровень сигнала в зоне 40-20 мс предшествующих началу QRS-комплекса. Величина сегмента ST рассчитывалась в точке, отстоящей на 40 мс от точки J, в каждом QRS-комплексе с последующим усреднением по 30 комплексам. Анализ границ QRS комплексов проводился по всем прекардиальным отведениям. Степень уширения QRS вычислялась в рамках экспериментального исследования в скользящем 3х-минутном окне в течение всего периода окклюзии, как разница последнего значения в данном окне к минимальной ширине QRS в данном окне. Анализ альтернации зубца T проводился в скользящем 32-битном окне с использованием техники анализа периодических компонентов ( $\pi$ CA) во множественных отведениях в комбинации с Laplacian Likelihood Ratio (LLR) методом.

МРТ сердца выполнялась на 1,5 Т сканере (Intera, Philips, Best, Нидерланды) в рамках экспериментального исследования для оценки финальной площади некроза и для отграничения миокарда, необходимого для высокоточного расчета показателей при ОФЭКТ. Некротизированный миокард определяли как миокард с накоплением более чем 8 стандартных отклонений относительно средней интенсивности накопления неповрежденного удаленного миокарда. ОФЭКТ-изображения строили при помощи ОФЭКТ-системы Skylight, (Philips, Best, Нидерланды). Для определения границ эндокарда и миокарда в зоне дефекта перфузии информацию о границах миокарда копировали с МРТ-изображения. Дефект заполнения при ОФЭКТ определяли как область миокарда, ограниченную

на основе МРТ-изображения с контрастированием менее чем 55% от максимального, и выражали его в процентах от массы левого желудочка.

При обработке результатов, полученных в исследовании, использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для выявления клинических факторов, ассоциированных с развитием определенных состояний, использовались математические модели однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Для определения оптимального порога отсечения использован ROC-анализ. Прогностическая значимость определенных факторов и состояний была изучена на основе кривых выживаемости Каплана-Мейера. Статистический анализ выполнялся с использованием статистического пакета SPSS 19.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

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

1. Регистрация во время проведения системной тромболитической терапии остроконечного пика нарастания элевации ST с последующим быстрым восстановлением до исходного уровня позволяет прогнозировать эффективность тромболитической терапии.

2. Степень увеличения элевации ST во время реперфузии при экспериментальном инфаркте миокарда коррелирует с площадью зоны некроза миокарда.

3. Острая ишемия миокарда провоцирует возникновение альтернации зубца T, наиболее выраженной в отведениях, соответствующих зоне ишемического повреждения, а максимальный уровень альтернации T коррелирует с размером зоны риска и финальной площадью некроза миокарда.

4. Во время острой ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда быстрое и выраженное уширение QRS-комплекса, обычно ассоциированное с возникновением волны J и изменением морфологии комплекса по типу синдрома ранней реполяризации позволяет прогнозировать надвигающуюся фибрилляцию желудочков.

5. Величина элевации ST перед чрескожным коронарным вмешательством у больных острым инфарктом миокарда с элевацией ST является независимым

предиктором реперфузионной фибрилляции желудочков и должна учитываться в оценке аритмического риска.

6. У больных острым инфарктом миокарда с элевацией ST, подвергнутых чрескожным вмешательствам, фибрилляция желудочков или устойчивая желудочковая тахикардия в первые 48 часов от развития симптомов ассоциируется с высокой внутригоспитальной летальностью, но не влияет на долгосрочный прогноз выживших и выписанных из стационара.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования. Автору принадлежит ведущая роль в непосредственном выполнении как экспериментальной, так и клинической части исследования. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка и анализ полученных данных, написаны и подготовлены к публикации научные статьи по результатам исследования и текст диссертации.

### **Степень достоверности, апробация и внедрение результатов**

Достоверность результатов работы обеспечивается репрезентативной выборкой, использованием современных методов обследования и соответствующих задачам методов статистической обработки. Выводы и практические рекомендации целиком основаны на полученных в работе результатах.

Результаты диссертационной работы были представлены на 9-ом Конгрессе Российского Общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ) и 2-ом Российском Конгрессе “Клиническая электрокардиология” (Суздаль, 2008), 35th International Congress on Electrophysiology (Санкт-Петербург, 2008), Третьем Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2009), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов» (Санкт-Петербург, 2009), 36th International Congress on Electrophysiology (Вроцлав, Польша, 2009), 8th International Congress on Coronary Artery Disease (Прага, Чехия, 2009), Heart

Rhythm Society's 31th Annual Scientific Sessions 2010 (Денвер, Колорадо, США, 2010), The 17th World Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques Cardiostim 2010 (Ницца, Франция, 2010), Третьей Всероссийской конференции «Неотложная кардиология» (Москва, 2010), IV съезде Научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики России «Национальные дни лабораторной медицины России – 2010» и научно-практической конференции «Лабораторная наука - практике: первое десятилетие XXI века» (Москва 2010), 36th International Congress on Electrocardiology (Лунд, Швеция, 2010) XIV Конгрессе Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии (ISHNE 2011) и XII Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (Москва, 2011), Computing in Cardiology 2011 (Hangzhou, Китай, 2011), Congress of European Society of Cardiology 2011 (Париж, Франция, 2011), Scientific sessions of American Heart Association 2011 (Орландо, Флорида, США, 2011), Heart Rhythm Society's 33th Annual Scientific Sessions 2012 (Бостон, Массачусетс, США, 2012), Seminar of Center for Integrative Electrocardiology at Lund University (Лунд, Швеция, 2012), Congress of European Society of Cardiology 2012 (Мюнхен, Германия, 2012), STAFF-симпозиуме 2012 (Краков, Польша, 2012), American College of Cardiology 62nd Annual Scientific Session 2013 (Сан Франциско, Калифорния, США, 2013), Конференции с международным участием «Острый коронарный синдром: от первичной помощи до реабилитации» (Санкт-Петербург, 2013), 40th International Congress on Electrocardiology (Глазго, Шотландия, 2013), Computing in Cardiology 2013 (Сарагоса, Испания, 2013), Научно-практической конференции «Амбулаторная медицина XXI века» (Санкт-Петербург, 2013), American College of Cardiology 63rd Annual Scientific Session 2014 (Вашингтон, США), Congress of European Society of Cardiology 2014 (Барселона, Испания), IX Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике» (Санкт-Петербург, 2014), Третьей Всероссийской научно-практической конференции «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома» (Москва, 2014), MALT meeting 2015 (Лугано, Швейцария), STAFF-симпозиуме 2015 (Ванс, Франция,

2015), Congress of European Society of Cardiology 2015 (Лондон, Великобритания, 2015).

По результатам исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 13 статей в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

По результатам исследования получено 4 патента на изобретения, результаты внедрены в лечебно-диагностический, научный и учебный процесс ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, в лечебно-диагностический процесс ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДПРФ, Ленинградской областной больницы, Санкт-Петербургской многопрофильной больницы №2, ФГБУ «Санкт-Петербургского многопрофильного центра» Минздрава России, кардиологической клиники и санатория «Черная речка».

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 67 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, изложения результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 296 источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Реперфузионный пик при восстановлении кровотока при инфаркте миокарда с элевацией ST: предикторы, связь с размером повреждения миокарда, влияние на прогноз**

Для оценки периода реперфузии пациентам ОИМ с элевацией ST во время проведения системной тромболитической терапии, которая была локальным стандартом оказания помощи в СЗФМИЦ в 2007-2009 гг, проводилось непрерывное мониторирование ЭКГ. У 32% обследуемых на фоне СТЛ выявлен электрокардиографический феномен, заключающийся в кратковременном значительном нарастании степени элевации ST, которое предшествовало

быстрому восстановлению ST. Резкое увеличение степени элевации ST наблюдалось через  $44 \pm 24$  минуты от введения проурокиназы и имело вид остроконечного пика. Элевация ST в отведении, где она была исходно наиболее выраженной, нарастала до  $225 \pm 93\%$  (142-461%) от исходных значений. Степень смещения ST по сумме отведений, включавшая как элевацию, так и реципрокную депрессию, увеличивалась до  $198 \pm 51\%$  (145-297%). Увеличение степени элевации происходило за  $5,3 \pm 4,0$  минут, затем ST сразу же снижалось (в среднем  $10,1 \pm 7,7$ ) минут достигало исходных значений и продолжало снижаться далее. Ни в одном случае в момент регистрации реперфузионного пика у обследуемых не наблюдалось рецидивирования ангинозных болей.

Резкий скачкообразный характер увеличения степени элевации ST позволил предположить непосредственную связь пика с моментом реперфузии. Вслед за регистрацией пика наблюдалось быстрое снижение уровня элевации ST. В 81% случаев уровень ST у пациентов с реперфузионным пиком снижался быстрее, чем в группе без реперфузионного пика. Среднее время до нормализации ST, которое определялось как снижение на 70% и более от исходного, составило в группе пациентов с реперфузионным пиком  $128 \pm 51$  минут, а в группе без реперфузионного пика -  $239 \pm 237$  минут,  $p=0,04$ . Нарушения ритма, если таковые возникали на фоне СТЛ, регистрировались в непосредственной близости от пика – в среднем через  $1,2 \pm 0,7$  минут. Реперфузионные аритмии были зарегистрированы у 68% пациентов в группе реперфузионного пика и лишь у 12% в группе без реперфузионного пика,  $p < 0,005$ .

Для верификации связи «реперфузионного пика» с моментом восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии было проведено экспериментальное исследование, в котором инфаркт миокарда был индуцирован у свиней путем окклюзии ПМЖВ. Окклюзия и последующее полное восстановление кровотока в ПМЖВ были ангиографически верифицированы. Восстановление коронарного кровотока сопровождалось «реперфузионным пиком» у всех экспериментальных животных. Характер динамики ST (скорость изменений и степень увеличения элевации ST) при регистрации «реперфузионного пика» в клинике и в эксперименте были сопоставимы.

Степень элевации ST во время реперфузионного пика в эксперименте коррелировала с финальной зоной некроза миокарда ( $r=0,64$ ,  $p=0,025$  для

корреляции размера финальной зоны некроза с величиной элевации ST в отведении с максимальной элевацией ST;  $r=0,80$ ,  $p=0,002$  для корреляции размера финальной зоны некроза с суммарным смещением ST, включающим элевацию и реципрокную депрессию ST во всех отведениях).

В клинике при проведении ЧКВ феномен реперфузионного пика регистрировался в 38,6% случаев. Паттерн реперфузионного пика при ЧКВ визуально не отличался от такового, наблюдавшегося в эксперименте и в клинике при проведении СТЛ (Рисунок 1).

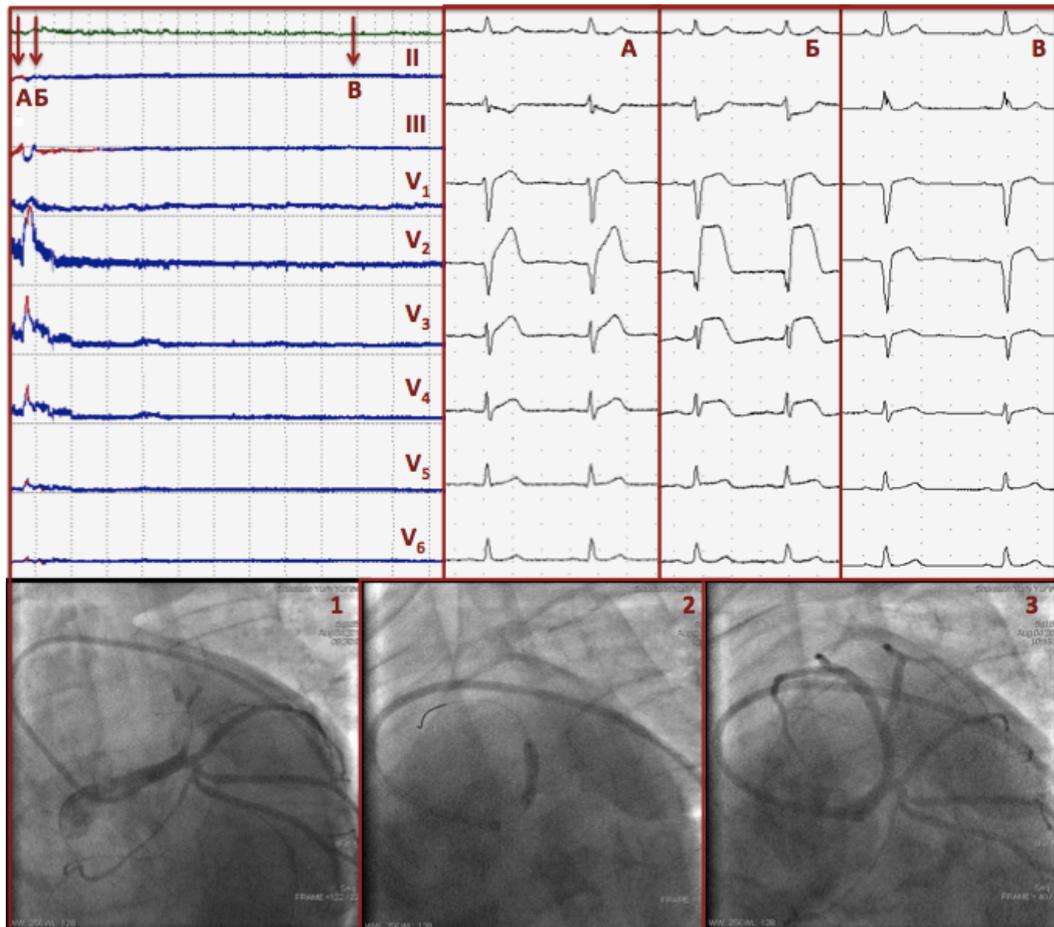


Рисунок 1.- Пример динамики сегмента ST во время ЧКВ при ОИМ с элевацией ST; примеры ЭКГ (А-до реперфузии; Б- на высоте реперфузионного пика; В – после снижения ST); ангиограммы (1-окклюзия ПМЖВ; 2-раздувание балона в ПМЖВ; 3-восстановление кровотока ТИМІ ІІІ по ПМЖВ).

С развитием реперфузионного пика при ЧКВ были ассоциированы полная окклюзия ИСА (OR 10,18; 95%CI 2,00-51,9;  $p=0,005$ ), элевация ST в отведении с ее максимальной выраженностью более 400 мкВ (OR 13,75; 95%CI 2,57-73,46;  $p=0,002$ ) и суммарное смещение ST более 1500 мкВ (OR 18,4; 95%CI 4,27-79,34;  $p<0,001$ ). Полная окклюзия ИСА и суммарное смещение сохранили независимую

предсказательную ценность и по результатам многофакторного анализа (OR 12,06; 95%CI 1,50-96,94;  $p=0,019$  и OR 22,75; 95%CI 4,02-128,75;  $p<0,001$  соответственно).

Таким образом, реперфузионный пик является ЭКГ маркером, свидетельствующим о восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии. При проведении непрерывного мониторинга ЭКГ заключение об эффективности СТЛ может быть сделано сразу по регистрации пика, за которым следует быстрое снижение ST, что в подавляющем большинстве случаев оказывается раньше, чем по истечении 60 минут, что позволяет существенно сократить время оценки эффективности СТЛ.

Ввиду выявленной при экспериментальном исследовании корреляции выраженности реперфузионного пика с размером повреждения миокарда, было изучено, ассоциируется ли реперфузионный пик с ремоделированием миокарда и последующим течением ИБС в клинических условиях. Связи реперфузионного пика с последующим ремоделированием миокарда выявлено не было. В ходе проспективного наблюдения у пациентов с реперфузионным пиком чаще наблюдалась СН III функционального класса по NYHA (в 23% по сравнению с 9% в группе без реперфузионного пика,  $p=0,048$ ). Однако само по себе наличие реперфузионного пика не являлось предиктором прогрессирования сердечной недостаточности. Предикторами прогрессирования СН были ФВ ЛЖ при поступлении (OR=0,94; 95%CI 0,89-0,99;  $p=0,029$ ) и передняя локализация инфаркта (OR 3,33; 95%CI 1,18-9,39;  $p=0,023$ ). Небольшое число конечных точек не позволило сделать убедительных выводов о влиянии реперфузионного пика на выживаемость пациентов.

**Динамика показателей, характеризующих процессы деполяризации и реполяризации на фоне прогрессирования острой ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте миокарда и возможность их использования для прогнозирования площади поражения миокарда и развития жизнеугрожающих аритмий**

Динамика показателей, характеризующих процессы деполяризации и реполяризации, на фоне прогрессирования острой ишемии и некроза была

изучена на экспериментальной модели инфаркта миокарда на свиньях. Элевация сегмента ST возникала немедленно после раздувания баллона в ПМЖВ, достигая максимума ( $920 \pm 420$  мкВ в отведении с максимальной элевацией ST) через  $307 \pm 101$  секунд после начала окклюзии, а далее постепенно снижалась, несмотря на продолжающуюся в течение 40 минут окклюзию, составляя перед реперфузией  $570 \pm 220$  мкВ. Элевация ST была наиболее выраженной в отведениях  $V_2V_3$ , соответствующих зоне острого ишемического повреждения в передне-перегородочной области. Размер зоны риска, определенный при ОФЭКТ, составил в среднем по группе  $40 \pm 9\%$  массы миокарда левого желудочка, размер финальной зоны некроза, определенный при МРТ, составил  $23 \pm 7\%$ . (Рисунок 2). Коэффициент спасенного миокарда составил  $58 \pm 10\%$ . Корреляции степени смещения ST в периоде окклюзии с размером зоны повреждения миокарда выявлено не было.

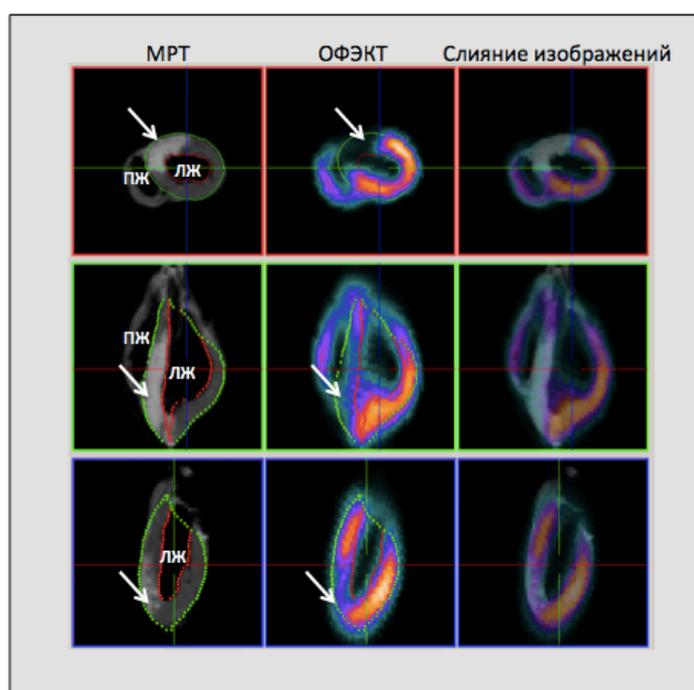


Рисунок 2. – МРТ и ОФЭКТ изображения зоны риска и финальной зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда

Альтернация волны Т возникала через  $7,2 \pm 4,5$  минуты после начала окклюзии, достигала максимума через  $12,7 \pm 6,3$  минут и сохранялась до  $26,5 \pm 9,2$  минут продолжающейся окклюзии. Амплитуда альтернации Т была максимальной в тех же отведениях, где наблюдалась максимальная элевация ST – в отведениях  $V_2-V_4$  (Рисунок 3).

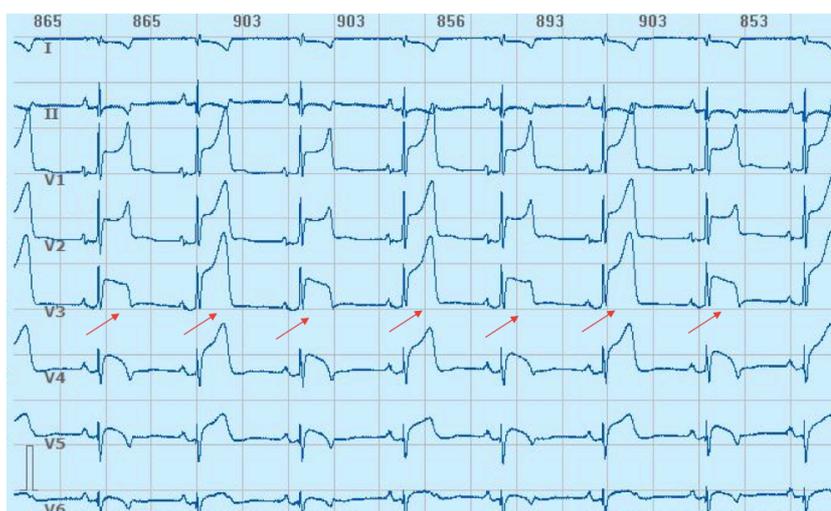


Рисунок 3. – Альтернация волны Т на фоне острой ишемии миокарда

Максимальная амплитуда альтернации Т коррелировала с максимальной величиной элевации ST, но не с амплитудой волны Т. Максимальный уровень альтернации Т коррелировал с площадью повреждения миокарда ( $r=0,499$ ,  $p=0,035$ ) и зоной некроза миокарда ( $r=0,65$ ,  $p=0,004$ ).

В ходе окклюзии выявлялись два пика уширения QRS комплекса: через  $3,7 \pm 1,6$  минут от ее начала с последующим уменьшением ширины и вторым пиком уширения QRS через  $19,1 \pm 4,0$  минут от начала окклюзии. Исходная ширина QRS составила  $78 \pm 11$  мс, на первом пике -  $140 \pm 21$  мс, на втором -  $124 \pm 17$  мс ( $p < 0,001$  по сравнению с исходной шириной комплекса). Степень изменений ширины комплекса QRS у экспериментальных животных имела значительные межиндивидуальные колебания. Корреляции абсолютной величины ширины QRS комплекса на первом, раннем пике уширения с индексами площади поражения миокарда выявлено не было. Абсолютная величина ширины QRS комплекса на втором, отсроченном пике коррелировала как с размером зоны риска ( $r=0,61$ ,  $p=0,007$ ), так и с размером финальной зоны некроза ( $r=0,55$ ,  $p=0,018$ ). Корреляции показателей ширины комплекса QRS с индексом спасенного миокарда, рассчитанным как отношение финальной зоны некроза к зоне риска, выявлено не было.

ФЖ в периоде окклюзии развилась у 16 из 32 экспериментальных животных. Периоды, в которые наиболее часто возникала ФЖ, четко совпадали по времени с периодами расширения QRS комплекса (Рисунок 4), при этом ФЖ возникала у животных с быстрым и выраженным уширением QRS. Для

определения значений скорости и степени уширения QRS комплекса, ассоциируемых с ФЖ, был проведен анализ ROC-кривых. Были выявлены два пороговых значения изменения ширины QRS, для которых достигалась оптимальная комбинация чувствительности и специфичности в предсказании ФЖ – 28 мс и 36 мс. Уширение QRS-комплекса более чем на 28 мс в течение 3х минут позволяло предсказать надвигающуюся ФЖ с чувствительностью 80%, специфичностью 73%, положительной предсказательной ценностью (ППЦ) 57%, отрицательной предсказательной ценностью (ОПЦ) 89%,  $p=0,008$ .

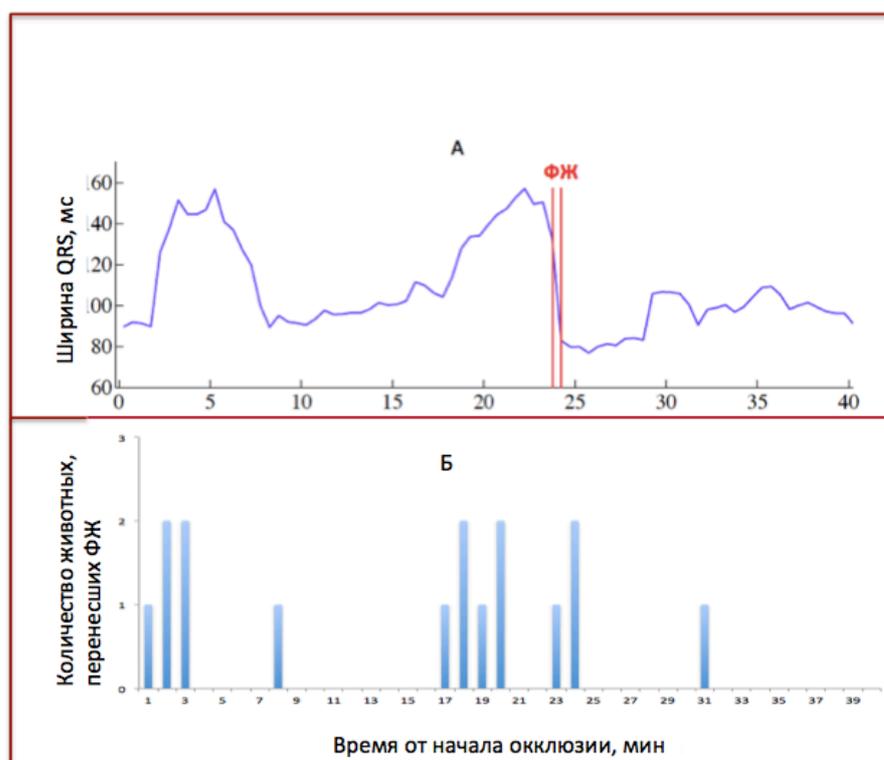


Рисунок 4 – Динамика ширины комплекса QRS и распределение эпизодов ФЖ в ходе коронарной окклюзии при экспериментальном инфаркте миокарда

Уширение QRS-комплекса более чем на 36 мс в течение 3-х минут позволяло предсказать надвигающуюся фибрилляцию желудочков с чувствительностью 70%, специфичностью 95%, ППЦ 88%, ОПЦ 88%,  $p<0,001$ . По результатам регрессионного анализа уширение комплекса QRS в течение 3-х минут на 28 мс увеличивало риск ФЖ (OR 10,7; 95%CI 1,7-65,3;  $p=0,010$ ). Уширение комплекса QRS в течение 3-х минут на 36 мс увеличивало риск ФЖ OR 49,0 (95%CI 4,4-550,7),  $p=0,002$ . В то же время абсолютная величина

максимально достигнутой ширины QRS-комплекса не имела самостоятельной предсказательной ценности в отношении развития ФЖ.

Уширение комплекса QRS в подавляющем большинстве случаев сопровождалось специфическим изменением морфологии в виде появления подъема точки J, появления J волны или изменения наклона терминальной части S-зубца (slurring) (Рисунок 5).

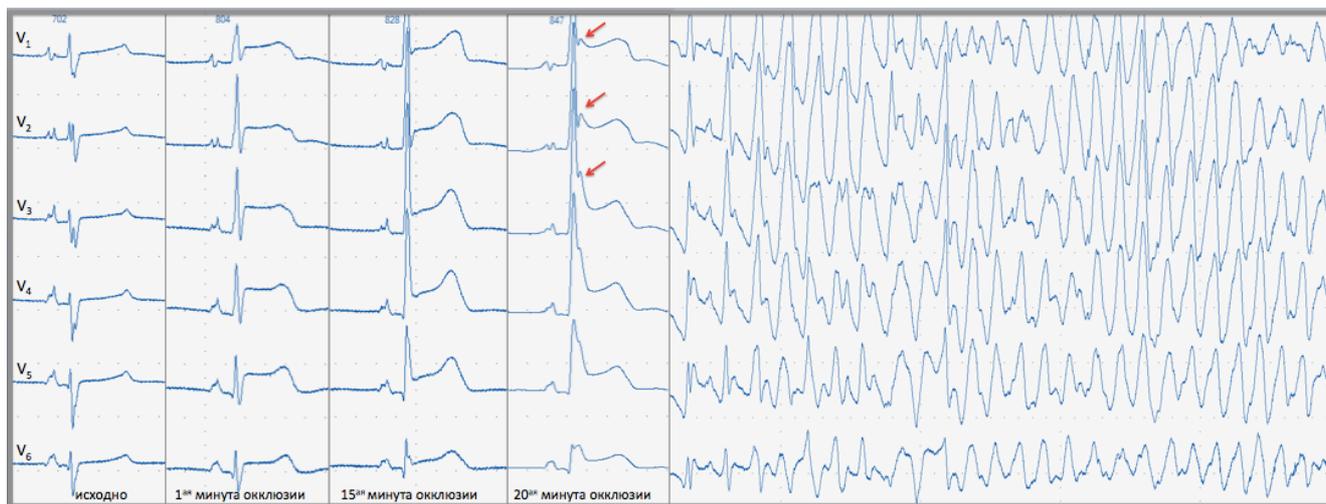


Рисунок 5. - Уширение QRS комплекса и появление J-волны, предшествовавшее развитию эпизода ФЖ

Вышеописанный ЭКГ-паттерн, характерный для синдрома ранней реполяризации, регистрировался у всех 7 экспериментальных животных с уширением комплекса QRS на 36 мс и более, и у 10 из 14 животных с уширением комплекса QRS на 28 мс и более в течение 3-х минут. Паттерн, характерный для синдрома ранней реполяризации, был выявлен у 8 из 10 экспериментальных животных, перенесших ФЖ после 15-й минуты окклюзии, и всего у 7 из 22 животных без ФЖ,  $p=0,02$ . Появление ЭКГ-паттерна ранней реполяризации позволяло предсказать развитие ФЖ с чувствительностью 80%, специфичностью 68%, ППЦ 53% и ОПЦ 88%,  $p=0,02$ . По результатам однофакторного анализа появление ЭКГ-паттерна ранней реполяризации ассоциировалось с относительным риском ФЖ (OR 8,6; 95%CI 1,4-51,4;  $p=0,02$ ). ФЖ возникала через  $2,9\pm 3,8$  минут после достижения максимальной ширины и появления изменения морфологии терминальной части комплекса QRS. Таким образом, во время острой ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда быстрое и выраженное уширение QRS-комплекса, обычно ассоциированное с

возникновением волны J и паттерна ранней реполяризации позволяет прогнозировать надвигающуюся ФЖ. Необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностической роли этого феномена в клинических условиях при ОИМ с элевацией ST.

### **Жизнеугрожающие аритмии в остром периоде ОИМ с элевацией ST: встречаемость, предикторы и прогноз**

ФЖ или устойчивая ЖТ, потребовавшая дефибрилляции, развивалась в первые 48 часов от развития симптомов ОИМ у 121 (7,0%). Наиболее часто ФЖ развивалась до реперфузии (60% от всех эпизодов, включая как случаи на догоспитальном этапе, так и после поступления в клинику). Реперфузионная ФЖ (рФЖ) была зарегистрирована в 21 % случаев, ФЖ после ЧКВ ФЖ возникла - в 18% случаев. В целом 96% всех случаев ФЖ зарегистрировано в первые сутки ОИМ (Рисунок 6).

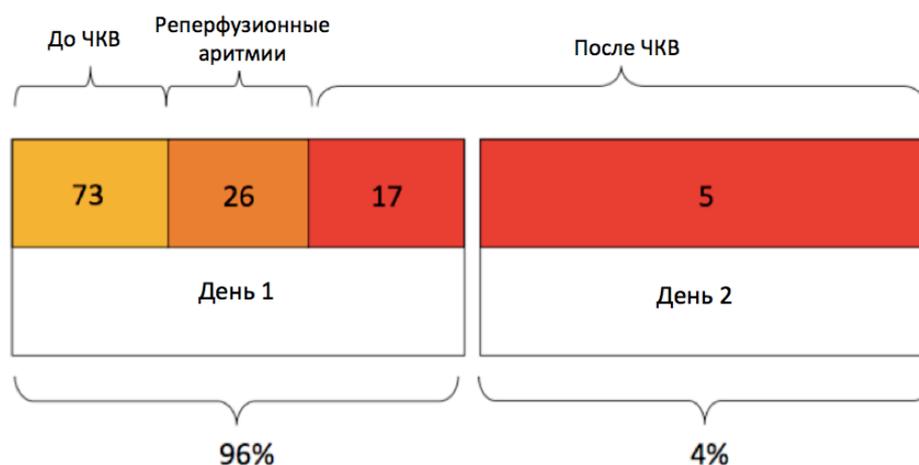


Рисунок 6. - Распределение эпизодов фибрилляции желудочков при ОИМ с элевацией ST

При однофакторном анализе факторами, ассоциируемыми с развитием ФЖ оказались: курение, анамнез перенесенного ОИМ, поражение ствола левой коронарной артерии, уровень креатинина и терапия аспирином,  $\beta$ -блокаторами, дигоксином и статинами на момент поступления (Таблица 1). Курение, терапия  $\beta$ -блокаторами, наиболее вероятно, являющаяся отражением наличия кардиальной патологии, прием дигоксина и наличие стеноза ствола левой коронарной артерии

сохранили независимую прогностическую ценность в отношении ФЖ в остром периоде ОИМ и по результатам многофакторного анализа.

Таблица 1. Клинические факторы, ассоциированные с развитием ФЖ при ОИМ с элевацией ST

Характеристики	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Курение	1,79	1,06-3,05	0,03	2,82	1,49-5,32	0,001
ОИМ в анамнезе	2,14	1,39-3,30	0,001	-	-	-
Медикаментозная терапия при поступлении:						
аспирин	2,03	1,38-3,01	<0,001	-	-	-
статины	1,78	1,16-2,73	0,008	-	-	-
β-блокаторы	2,32	1,57-3,42	<0,001	2,54	1,59-4,05	<0,001
дигоксин	3,35	1,24-9,06	0,017	4,57	1,54-13,53	0,006
Стеноз ствола ЛКА	2,52	1,44-4,39	0,001	3,04	1,58-5,85	0,001
Креатинин>80 ммоль/л	1,63	1,08-2,39	0,019	-	-	-

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия

Частота развития рФЖ при ЧКВ по данным 6-летнего наблюдения была достаточно стабильной в разные годы и составила в среднем 1,9% (Рисунок 7).

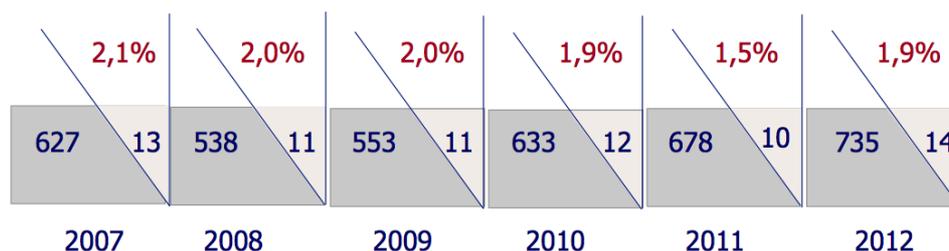


Рисунок 7. – Частота развития ФЖ во время реперфузии в различные годы

По результатам однофакторного анализа риск рФЖ увеличивали: анамнез перенесенного ОИМ, прием аспирина и В-блокаторов, длительность комплекса QRS на ЭКГ до инфаркта, ФЖ до ЧКВ, наиболее вероятно являющаяся отражением уязвимости к желудочковым аритмиям в условиях ишемии-

реперфузии, низкий уровень калия, наличие стеноза ствола левой коронарной артерии, приводящий к большой зоне миокарда, вовлеченной в процесс ишемии-реперфузии, нижняя локализация инфаркта, время от развития симптомов до ЧКВ менее 360 минут, вероятно, определяющее наличие жизнеспособного миокарда в зоне, кровоснабжаемой ИСА, наличие ST элевации в одном отведении более 300 мкВ и смещения по сумме отведений более 1500 мкВ (Таблица 2).

Таблица 2. Клинические факторы, ассоциированные с развитием реперфузионной ФЖ при ОИМ с элевацией ST

Характеристики	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
ОИМ в анамнезе	1,93	1,04-3,58	0,039	-	-	-
Длительность QRS на исторической ЭКГ	1,02	1,003-1,04	0,020			
K <sup>+</sup> при поступлении	0,40	0,22-0,73	0,003	-	-	-
ФЖ до ЧКВ	4,15	1,95-8,81	<0,001			
Аспирин	1,88	1,09-3,22	0,023	-	-	-
В-блокаторы	1,86	1,09-3,19	0,024	-	-	-
Время симптомы-ЧКВ <360 мин	2,19	1,08-4,42	0,029	-	-	-
Стеноз ствола ЛКА	2,60	1,22-5,54	0,013	4,47	1,19-18,80	0,027
Нижний ОИМ	1,89	1,09-3,29	0,023			
ST max >300 мкВ	4,87	2,34-10,16	<0,001	-	-	-
Sum ST >1500 мкВ	6,44	2,86-14,53	<0,001	4,00	1,52-10,54	0,005

Примечание: ST max - максимальное ST в отведении с наиболее выраженной элевацией; ST sum - суммарное смещение ST во всех отведениях

По результатам многофакторного анализа независимую предсказательную ценность в отношении реперфузионной ФЖ сохранили: суммарное смещение ST по всем отведениям более 1500 мкВ и стеноз ствола левой коронарной артерии по данным коронароангиографии.

Общая внутриспитальная летальность составила 5,3%, в том числе в группе ФЖ – 26%, в группе без ФЖ – 3,7% (p<0,001). Длительность госпитализации составила 6,12±8,14 дней в группе ФЖ и 5,38±9,9 дней в группе

без ФЖ ( $p=0,421$ ). Следующие клинические характеристики, доступные на момент проведения ЧКВ, ассоциировались с повышенным риском внутригоспитальной летальности: возраст ( $OR=1,08$ ; 95%CI 1,04-1,12;  $p<0,001$ ), анамнез перенесенного ОИМ ( $OR=1,60$ ; 95%CI 1,01-2,54;  $p=0,046$ ), ФЖ до реперфузии ( $OR=0,9$ ; 95%CI 4,04-20,04;  $p<0,001$ , наличие признаков сердечной недостаточности ( $OR=3,21$ ; 95%CI 1,3-7,91;  $p=0,011$ ), стеноз ствола ЛКА ( $OR=4,97$ ; 95%CI 3,07-8,03;  $p<0,001$ ), многососудистое поражение ( $OR=1,60$ ; 95%CI 1,10-2,54;  $p<0,001$ ), реперфузионная ФЖ ( $OR=4,87$ ; 95%CI 2,39-9,96;  $p<0,001$ ).

Из 1627 пациентов, выписанных из стационара, 64 (3,9%) умерли в течение первого года проспективного наблюдения. Смертность достоверно не различалась между группами и составила 1,1% в группе пациентов с ФЖ и 4,1% в группе пациентов без ФЖ ( $HR=0,27$ ; 95%CI 0,037-1,945,  $p=0,194$ ).

После выписки имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) были имплантированы 18-ти пациентам для первичной профилактики внезапной смерти и шести (трое из них из группы ФЖ) – для вторичной профилактики. В общей сложности 68 пациентов (5 из группы ФЖ и 63 из группы без ФЖ) достигли в течение первого года наблюдения комбинированной конечной точки, включавшей смерть, новый эпизод ЖТ/ФЖ или адекватное срабатывание ИКД. Отличий в достижении комбинированной конечной точки среди пациентов с ФЖ и без ФЖ, выписанных из стационара, выявлено не было ( $HR=0,85$ , 95%CI 0,225-2,585,  $p=0,725$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии и адекватной тканевой перфузии миокарда является ключевым звеном в оказании помощи больным ОИМ с элевацией ST. Настоящее исследование посвящено разработке подходов к комплексной оценке периода реперфузии. В работе рассмотрены вопросы прогнозирования выраженности ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, оценки эффективности реперфузионной терапии, прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий в периоде ишемии и реперфузии.

Выявлен электрокардиографический феномен реперфузионного пика, ассоциируемый с восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии. Исследованы возможности использования показателей реполяризации и деполяризации желудочков при ишемии и реперфузии в прогнозировании площади повреждения миокарда. Выявлены предикторы фибрилляции желудочков при острой ишемии миокарда и в периоде реперфузии. Впервые на большой неселектированной группе больных ОИМ, подвергнутых первичной ангиопластике, оценено влияние ФЖ в остром периоде на долгосрочный прогноз.

Тема данного исследования перспективна для дальнейшей разработки. Поиск новых стратегий кардиопротекции при реперфузионной терапии ОИМ с элевацией ST будет оставаться одной из важнейших задач. Перспективным является использование предложенных маркеров оценки периода реперфузии при изучении новых разрабатываемых медикаментозных и немедикаментозных стратегий, направленных на уменьшение степени реперфузионного повреждения.

Для того чтобы валидизировать выявленные в экспериментальном исследовании предикторы ФЖ при острой ишемии миокарда, необходимо проведение клинических исследований.

В настоящее время временным рубежом в разделении «ранней» и «поздней» ФЖ, определяющим дальнейшую тактику в плане установки ИКД, является 48 часов от развития симптомов ОИМ. Нами показано, что у больных ОИМ с элевацией ST, подвергнутых ЧКВ, частота развития ФЖ очень низка после 24-часового рубежа от развития симптомов. Низкая частота аритмических событий в период 24-48 часов от развития симптомов ОИМ не позволила нам убедительно высказываться о прогнозе у этой подгруппы пациентов. Необходимы дальнейшие исследования на больших массивах для определения прогностически значимого временного рубежа для ФЖ в эру чрескожных вмешательств.

Нами продемонстрировано отсутствие влияния ФЖ в остром периоде ОИМ на долгосрочный прогноз. Однако необходимы дополнительные исследования для оценки вероятности рецидивирования ФЖ при возникновении повторных острых коронарных событий.

## Выводы

1. Реперфузионный пик является типичным электрокардиографическим феноменом, регистрируемым при восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии. Он характеризуется увеличением элевации ST в отведении, где подъем был максимальным, до 140% и более от исходного за время, не превышающее 10 минут, с последующим восстановлением до исходного уровня не более чем за 15 минут.

2. При экспериментальном инфаркте миокарда реперфузионный пик регистрируется в 100% случаев. Величина реперфузионного пика коррелирует с площадью зоны некроза миокарда.

3. При проведении реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда с элевацией ST в клинических условиях реперфузионный пик регистрируется в 30-40%. Факторами, предрасполагающими к его возникновению, являются наличие полной окклюзии инфаркт-связанной артерии и значительной элевации ST, как проявления выраженности ишемии миокарда до реперфузии.

4. В ходе проспективного наблюдения у пациентов с реперфузионным пиком чаще отмечается высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Однако само по себе наличие реперфузионного пика не является предиктором прогрессирования сердечной недостаточности. Предикторами прогрессирования сердечной недостаточности являются фракция выброса левого желудочка при поступлении и передняя локализация инфаркта.

5. Острая ишемия миокарда провоцирует возникновение альтернации зубца T, наиболее выраженной в отведениях, соответствующих зоне ишемического повреждения, а максимальный уровень альтернации T коррелирует с размером зоны риска и финальной площадью некроза миокарда.

6. При экспериментальном инфаркте миокарда ширина комплекса QRS динамически изменяется по мере прогрессирования ишемии и некроза с отчетливыми пиками уширения QRS непосредственно после окклюзии и отсроченным пиком. Ширина комплекса QRS во время отсроченного пика коррелирует с размером зоны риска и финальной зоной некроза.

7. Во время острой ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда быстрое и выраженное расширение комплекса QRS, обычно связанное с

возникновением волны J и феномена ранней реполяризации, позволяет прогнозировать надвигающуюся фибрилляцию желудочков.

8. При проведении чрескожных вмешательств пик общей желудочковой эктопической активности наблюдается непосредственно после процедуры, и дальше количество аритмий снижается, а при системном тромболизисе отмечается отсроченный по времени пик общей желудочковой эктопической активности с наибольшим количеством эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии через 6-7 часов от реперфузии и до 13-го – 15-го часа, что подтверждает важность телеметрического наблюдения в течение не менее 16-17 часов после реперфузии.

9. Синусовая брадиаритмия, паузы за счет синус ареста наблюдаются при восстановлении кровотока только у больных с нижней локализацией инфаркта, предиктором их возникновения является полная окклюзия инфаркт-связанной артерии.

10. Риск фибрилляции желудочков в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST увеличивают курение, прием дигоксина и стеноз ствола левой коронарной артерии, приводящий к распространенной и выраженной ишемии миокарда. Величина элевации ST на ЭКГ, зарегистрированной до чрескожного вмешательства, обладает независимой прогностической ценностью в отношении развития фибрилляции желудочков во время реперфузии и должна учитываться при оценке риска вмешательства.

11. Фибрилляция желудочков и устойчивая желудочковая тахикардия, требующая дефибрилляции, развившиеся в первые 48 часов от развития симптомов инфаркта, значительно увеличивают внутригоспитальную летальность, однако пациенты, успешно реанимированные после фибрилляции желудочков и выписанные из стационара, имеют благоприятный прогноз. Летальность, вероятность развития повторных жизнеугрожающих аритмий и адекватного срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов в группе перенесших фибрилляцию желудочков достоверно не отличается от таковых у пациентов без жизнеугрожающих аритмий в остром периоде.

## Практические рекомендации

1. Для сокращения сроков оценки эффективности тромболитической терапии необходимо во время введения препарата проводить непрерывное ЭКГ в 12 отведениях, и в случае увеличения элевации ST в отведении, где подъем был максимальным, до 140% и более от исходного за время, не превышающее 10 минут от начала увеличения элевации, и восстановления до исходного уровня не более чем за 15 минут можно прогнозировать, что тромболитическая терапия будет успешной.

2. Величина элевации ST на ЭКГ перед ЧКВ у больных ОИМ с элевацией ST должна учитываться в оценке риска развития реперфузионной ФЖ, у пациентов с элевацией ST в отведении с ее максимальной выраженностью более 300 мкВ и суммарным смещением ST более 1500 мкВ персонал рентгеноперационной должен быть готов к оказанию немедленного реанимационного пособия.

3. Расширение комплекса QRS с подъемом точки J и изменением морфологии QRS-комплекса по типу синдрома ранней реполяризации на фоне острой ишемии при ОИМ с элевацией ST указывает на высокую вероятность возникновения ФЖ

4. Телеметрическое наблюдение за пациентами ОИМ с элевацией ST необходимо проводить не менее, чем в течение 16-17 часов после реперфузии, поскольку наибольшее количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии наблюдается отсрочено после восстановления кровотока – максимальное количество через 6-7 часов, и до 13-го – 15-го часа.

5. Пациенты, успешно реанимированные и выписанные из стационара после ФЖ или полиморфной ЖТ, осложнившей течение острого периода ОИМ с элевацией ST, не нуждаются в установке ИКД или профилактическом назначении антиаритмических препаратов, и могут получать стандартную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

*Статьи, опубликованные в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования*

1. Demidova M.M. ST-segment dynamics during reperfusion period and the size of myocardial injury in experimental myocardial infarction / M.M. Demidova, J. van der Pals, J.F.A. Ubachs, M. Kanski, H. Engblom, D. Erlinge, V.M. Tichonenko, P.G. Platonov // *J. Electrocardiology*. – 2011. – Vol. 44. – № 11. – P. 74–81.

2. Demidova M.M. Characterization of ventricular depolarization and repolarization changes in a porcine model of myocardial infarction / D. Romero, M. Ringborn, M.M. Demidova, S. Koul, P. Laguna, P.G. Platonov, E. Pueyo // *Physiological measurement*. – 2012. – Vol. 33. – № 12. – P. 1795–1991.

3. Demidova M.M. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI / M.M. Demidova, J.G. Smith, C-J. Höijer, F. Holmqvist, D. Erlinge, P.G. Platonov // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2012. – Vol. 1. – № 4. – P. 302–311.

4. Demidova M.M. T wave alternans in experimental myocardial infarction: time course and predictive value for the assessment of myocardial damage / M.M. Demidova, A. Martín-Yebra, J.P. Martínez, V. Monasterio, S. Koul, J. van der Pals, D. Romero, P. Laguna, D. Erlinge, P.G. Platonov // *J Electrocardiology*. – 2013. – Vol. 46. – № 3. – P. 263–269.

5. Demidova M.M., Martín-Yebra A., van der Pals J., Koul S., Erlinge D., Laguna P., Martínez J.P., Platonov P.G. Transient and rapid QRS widening associated with J-wave pattern predicts impending ventricular fibrillation in experimental myocardial infarction *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – № 7. – P. 1195–1201.

6. Demidova M.M. Predictors of ventricular fibrillation at reperfusion in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / M.M. Demidova, J. Carlson, D. Erlinge, P.G. Platonov // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 115. – № 4. – P. 417–422.

7. Demidova M.M. Dynamic ECG abnormalities at the junction of QRS complex and ST segment as indicators of arrhythmia risk during acute ischemia / M.M. Demidova, P.G. Platonov // *Heart Rhythm*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.015>

*Статьи, опубликованные в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук*

8. Демидова М.М. Варианты динамики ST при проведении тромболитической терапии у больных с острым коронарным синдромом/ М.М. Демидова, В.М. Тихоненко, Н.Н. Бурова // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2008. – №16. – С: 18–24.

9. Демидова М.М. Оценка состояния больного острым коронарным синдромом при проведении тромболитической терапии с использованием 12-канального мониторинга электрокардиограммы / М.М. Демидова, В.М. Тихоненко, Н.Н. Бурова // Кардиология. – 2009. – №7-8. – С.25–31.

10. Демидова М.М. ЭКГ в остром периоде инфаркта миокарда: от выраженности ишемии и размера повреждения к прогнозу / М.М. Демидова, П.Г. Платонов // – Кардиология. – 2014. – №1(54). – С.80-86

11. Демидова М.М. Реперфузионный пик при проведении первичной ангиопластики у больных ОИМ с элевацией ST: встречаемость, предикторы, влияние на прогноз / М.М. Демидова, Н.В. Соловьева, А.Н. Яковлев, С.М. Имран, Д.А. Зверев, И.Д. Есипович, С.А. Болдуева, П.Г. Платонов, В.М. Тихоненко // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2015. №. – С.35–44.

12. Демидова М.М. Распространенность и распределение аритмий в первые сутки ОИМ с элевацией ST при проведении реперфузионной терапии / М.М. Демидова, Н.Н. Бурова, О.И. Кунина, В.В. Дорофейков, В.М. Тихоненко // Вестник аритмологии – 2015. – №79 – С. 12–17.

13. Демидова М.М. Предикторы фибрилляции желудочков при ОИМ с элевацией ST / М.М. Демидова, Д. Эрлинге, П.Г. Платонов // Вестник аритмологии. – 2015. – №79 – С. 64–70.

#### *Патенты на изобретения*

14. Способ оценки эффективности тромболитической терапии у больных с острым коронарным синдромом: пат. 2391904 Российская Федерация, МПК<sup>8</sup> А 61

В 5/0402. / Демидова М.М., Тихоненко В.М., Бурова Н.Н. ; заявитель и патентообладатель ФГУ ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова Минздрава и соц. Развития РФ. –2008128956/14; заявл. 15.07.2008; опубл. 20.06.2010, Бюл. № 17. - 14 с.

15. Способ оценки эффективности тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: пат. 2526831 Российская Федерация, МПК<sup>8</sup> G 01 N 33/50. / Дорофейков В.В., Кунина О.И., Иванов В.И., Бурова Н.Н., Демидова М.М.; заявитель и патентообладатель ФГБУ ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ. – 2013125212/15; заявл. 30.05.2013; опубл. 27.08.2014, Бюл. № 24 – 9с.

16. Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца: пат. 2280402 Российская Федерация, МПК<sup>8</sup> А 61 В 5/02. / Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Демидова М.М., Березина А.В., Новикова И. В.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова, г.Санкт-Петербург. – 2004111960/14, заявл. 19.04.2004; опубл. 27.07.2006, Бюл. №21 – 13 с.

17. Способ прогнозирования жизнеопасных желудочковых аритмий у больных острым инфарктом миокарда: пат. 2438562 Российская Федерация, МПК<sup>8</sup> А 61 В 5/02. / Демидова М.М., Бурова Н.Н.; заявитель и патентообладатель ФГУ ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова Минздрава и соц. Развития РФ. – 2009106305/14; заявл. 24.02.2009; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1 – 11с.

#### *Главы в монографиях*

18. Трешкур Т.В. Современные подходы к ведению пациентов с желудочковыми аритмиями. / Т.В. Трешкур, Е.В.Пармон, М.А. Овечкина, Н.И. Лившиц, М.М. Демидова, Э.Р. Бернгардт, Е.Н. Михайлов, Н.А.Митрофанов, М.М. Рудаков, Л.Б.Митрофанова // Клиническая и экспериментальная кардиология; ред. Е.В. Шляхто. – СПб, 2005. – С.107-116.

#### *Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и сборниках*

19. Демидова М.М. Возможности 12-канального холтеровского мониторинга в оценке состояния больных ОИМ в ходе проведения системного

тромболизиса / М.М. Демидова, В.М. Тихоненко // Функциональная диагностика. – 2008. – №2. – С. 50

20. Демидова М.М. Структура аритмий при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST / М.М. Демидова, В.М. Тихоненко, Н.Н. Бурова // Вестник аритмологии 2009. — №53. Приложение А. – С. 91.

21. Демидова М.М. Зависимость ЭКГ-динамики периода реперфузии от исходной площади поражения миокарда / М.М. Демидова, Н.Н. Бурова, В.М. Тихоненко // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 51. – №2. Приложение №1. – С. 25-26.

22. Демидова М.М. Аритмии при проведении тромболитической терапии проурокиназой у больных ОИМ с элевацией ST / М.М. Демидова, Тихоненко В.М., Бурова Н.Н. // Анналы аритмологии. – 2009. – №2. Приложение. – С. 116.

23. Кунина О. И. Определение кардиомаркеров при тромболизисе у больных острым инфарктом миокарда / О.И. Кунина, В.В. Дорофейков, В.И. Иванов, Демидова М.М., Бурова Н.Н., Бобровская Е.Е. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №9. – С. 50.

24. Demidova M.M. Arrhythmias in the course of thrombolytic therapy: which of them can be considered reperfusion arrhythmias? / M.M.Demidova, N.N. Burova, V.M. Tichonenko // Proceedings of the 36<sup>th</sup> International Congress of Electrocardiology. – 2009. –P. 35.

25. Demidova M.M. The lack of association between reperfusion arrhythmias and the size of myocardial damage in experimental myocardial infarction / M.M. Demidova, J. van der Pals, D. Erlinge, P.G.Platonov // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – № 5 Suppl.1. – P. S116.

26. Demidova M.M. Reperfusion arrhythmias are not related to the size of injury in experimental myocardial infarction / M.M. Demidova, J.van der Pals, D.Erlinge, P.G.Platonov // Europace. – 2010. – №12. – Suppl.1. – P. i101.

27. Demidova M.M. The relationship between ST-dynamics during reperfusion and infarct size in experimental myocardial infarction / M.M. Demidova, J. van der Pals, D. Erlinge, V.M. Tichonenko, P.G. Platonov // J. Electrocardiology. – 2011. – Vol. 44. – № 2. – P. e61.

28. Martínez J.P. Time course and spatial distribution of T wave alternans induced by artery occlusion in pigs / J.P. Martinez, A. Martin-Yebra, V. Monasterio, M. Demidova, P. Platonov, P. Laguna // *Computing in Cardiology*. – 2011. – Vol. 38. – P. 669–672.

29. Demidova M. Ventricular fibrillation during first 48 hours of ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty does not affect one-year survival / M. Demidova, C.J. Hojer, D. Erlinge, P.G. Platonov // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. Suppl. 1. – P. 880.

30. Demidova M. Ventricular fibrillation during first 48 hours of ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty increases in-hospital mortality but does not affect one-year survival in patients discharged alive / M. Demidova, C.J. Hojer, D. Erlinge, P.G. Platonov // *Circulation*. . – 2011. – Vol. 124. Suppl. 1. – P. 21.

31. Demidova M. Predictors of ventricular fibrillation during the first 48 hours in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI / M. Demidova, J.G. Smith, F. Holmqvist, J. Carlson, D. Erlinge, P. Platonov // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9. – № 5 Suppl.1. – P. S278-S279.

32. Demidova M.M. Digitalis use and multivessel disease independently predict ventricular fibrillation at reperfusion in PCI-treated patients with ST-elevation myocardial infarction / M.M. Demidova, J. Carlson, J.G. Smith, F. Holmqvist, D. Erlinge, P.G. Platonov // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. Suppl. 1. – P. 691.

33. Martín-Yebra A. Increase of QRS duration as a predictor of impending ventricular fibrillation during coronary artery occlusion / A. Martín-Yebra, M. Demidova, P.G. Platonov, P. Laguna, J.P. Martínez // *Computing in Cardiology*. – 2013. – Vol. 40. – P. 133–136.

34. Demidova M.M. Dynamic QRS widening and appearance of early repolarization pattern predict impending ventricular fibrillation in experimental myocardial infarction / M.M. Demidova, A. Martín-Yebra, J. van der Pals, S. Koul, D. Erlinge, P. Laguna, J.P. Martínez, P.G. Platonov // *JACC* . – 2014. – Vol. 63. – № 12 Suppl.1. – P. A304.

35. Demidova M.M. The magnitude of ST elevation prior to primary PCI predicts ventricular fibrillation at reperfusion in patients with acute myocardial infarction / M.M. Demidova, J. Carlson, D. Erlinge, P.G. Platonov // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. Suppl. 1. – P. 147.

36. Demidova M.M. Mechanical chest compressions during prolonged resuscitation for reperfusion ventricular fibrillation that complicated coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / M.M. Demidova, H. Wagner, D. Erlinge, P.G. Platonov // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. Suppl. 1. – P. 410.

### Список сокращений

ЖТ	желудочковая тахикардия
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дифибриллятор
ИСА	инфаркт-связанная артерия
ЛКА	левая коронарная артерия
МРТ	магнито-резонансная томография
ОИМ	инфаркт миокарда
ОПЦ	отрицательная предсказательная ценность
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
ППЦ	положительная предсказательная ценность
СН	сердечная недостаточность
ФЖ	фибрилляция желудочков
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
LLR	Laplacian Likelihood Ratio
RIKS-HIA	Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register
ST max	максимальное ST в отведении с наиболее выраженной элевацией
ST sum	суммарное смещение ST во всех отведениях
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction