

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук Тихоненко В.М.

Платонов П.Г., MD, PhD (Швеция)

Санкт-Петербург - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	18
1.1 Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST: стратегия на реперфузионную терапию. Жесткие временные рамки и необходимость индивидуализированного подхода.....	18
1.2 Реперфузия и реперфузионное повреждение.....	22
1.3 Желудочковые аритмии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.....	26
1.4 Диагностические маркеры оценки состояния пациента в ходе ишемии-реперфузии при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.....	31
1.4.1 Коронароангиография: оценка эпикардального кровотока и перфузии миокарда.....	31
1.4.2 Биомаркеры некроза миокарда в оценке ишемического и реперфузионного поражения миокарда и эффективности реперфузионной терапии.....	32
1.4.3 Магнитно-резонансная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография: оценка площади некроза миокарда и зон микроваскулярной обструкции.....	36
1.4.4 Электрокардиографические методы в оценке состояния пациента в ходе ишемии-реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.....	39
Глава 2 Материалы и методы.....	56
2.1 Дизайн исследования.....	56
2.1.1 Экспериментальная часть.....	56
2.1.2 Клиническое проспективное исследование.....	60
2.1.3 Клиническое ретроспективное исследование.....	64

2.2	Методы исследования.....	68
2.2.1	Сбор анамнеза и общеклиническое обследование.....	68
2.2.2	Лабораторное обследование.....	69
2.2.3	Рентгенологическое обследование.....	69
2.2.4	Эхокардиография.....	69
2.2.4	Коронароангиография.....	71
2.2.6	Электрокардиография.....	72
2.2.7	Мониторирование ЭКГ в 12 отведениях.....	73
2.2.8	Нагрузочные пробы.....	79
2.2.9	Магнитно-резонансная томография.....	80
2.2.10	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография.....	82
2.2.11	Статистический анализ данных.....	84
Глава 3. Динамика сегмента ST при проведении системного тромболизиса у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST.....		86
Глава 4. Динамика процессов деполяризации и реполяризации в процессе окклюзии-реперфузии при экспериментальном инфаркте миокарда и ее связь с размером зоны повреждения и некроза миокарда.....		93
4.1	Динамика сегмента ST.....	93
4.2	Альтернация волны T.....	100
4.3	Показатели, характеризующие деполяризацию желудочков: амплитуда зубца R, показатели наклона восходящего и нисходящего колена зубца R и ширина комплекса QRS	105
Глава 5. Динамика ST у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при проведении первичной ангиопластики.....		112
Глава 6. Распространенность, закономерности возникновения желудочковых аритмий при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST и их предикторы.....		118
6.1	Распространенность и распределение аритмий в первые сутки инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST при проведении реперфузионной терапии.....	118

6.2 Предикторы фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.....	126
Глава 7. Структура и предикторы желудочковых аритмий при экспериментальном инфаркте миокарда, их связь с маркерами электрической неоднородности миокарда, размером зоны повреждения и некроза миокарда.....	144
7.1 Структура желудочковых нарушений ритма при экспериментальном инфаркте миокарда.....	144
7.2 Связь желудочковых аритмий при экспериментальном инфаркте миокарда с размером зоны повреждения и некроза миокарда.....	146
7.3 Предикторы желудочковых нарушений ритма в периоде окклюзии при экспериментальном инфаркте миокарда.....	148
7.3.1 Элевация сегмента ST.....	148
7.3.2 Альтернация зубца T.....	149
7.3.3 Транзиторное расширение QRS-комплекса.....	151
7.3.4 Морфология QRS-комплекса, характерная для синдрома ранней реполяризации.....	154
Глава 8. Связь ЭКГ маркеров периода реперфузии с последующим ремоделированием, состоянием сократительной активности миокарда, течением заболевания и прогнозом.....	158
8.1 Ремоделирование миокарда и состояние его сократительной активности.....	158
8.2 Повторные коронарные события и реваскуляризация миокарда.....	163
8.3 Летальность.....	164
Глава 9. Влияние жизнеугрожающих желудочковых аритмий в остром периоде ОИМ с элевацией ST на прогноз больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, перенесших первичную ангиопластику.....	167
Глава 10. Обсуждение результатов исследования.....	174
10.1 Методология исследования. Экспериментальная модель.....	174

10.2 Динамика показателей, характеризующих процессы деполяризации и реполяризации до реперфузии, на фоне прогрессирования острой ишемии и некроза и их возможность в прогнозировании площади поражения миокарда и развития жизнеугрожающих аритмий.....	177
10.3 Реперфузионный пик при восстановлении кровотока при остром инфаркте миокарда с элевацией ST: предикторы, связь с размером повреждения миокарда, влияние на прогноз.....	186
10.4 Жизнеугрожающие аритмии в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST: встречаемость, предикторы и прогноз.....	193
Выводы.....	202
Практические рекомендации.....	204
Список сокращений.....	206
Список литературы.....	208

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Основной стратегией лечения пациентов острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST является реперфузионная терапия [204, 241]. 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 [52, 71].

Однако, прерывая прогрессирующее ишемическое повреждение, реперфузия сама по себе вызывает дополнительное повреждение тканей, называемое реперфузионным повреждением [141, 260]. Реперфузионное повреждение может приводить к расширению зоны некроза, микроваскулярной обструкции, стенированию миокарда. Реперфузионные аритмии, которые ранее расценивали как признак успешной реперфузии [7, 109, 180, 237], сейчас рассматриваются в качестве одного из клинических проявлений реперфузионного повреждения [95, 169, 170, 251]. 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 [44] 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 эпикардальном 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 прекодиционирования 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 [202, 227]. 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 [295]. 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 [49, 143, 213]. Однако эти представления базируются на исследованиях, проведенных в эру тромболитика 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 [44]. В настоящее время чрезвычайно активно идет поиск фармакологических субстанций и разработка лечебных стратегий, направленных на предотвращение или минимизацию реперфузионного повреждения [128]. 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) [165, 286], проведение которой, однако, не является стандартом обследования больных ОИМ с элевацией ST. В экспериментальных [100] и пилотных клинических исследованиях [198] 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 [39, 217, 219, 259, 266]. Недостаточно изучена связь аритмий, возникающих в периоде ишемии и реперфузии с размером зоны повреждения миокарда [170]. 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 [50, 193] или у больных, подвергнутых системному тромболизису [192, 270]. Исследования прогностической значимости ФЖ у больных ОИМ, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), немногочисленны, проведены на селективных выборках или оценивают только краткосрочный прогноз [177, 178, 213]. 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 тромболитического лечения у больных острым инфарктом миокарда с элевацией 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 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.

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 течение 2007-2009 гг 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. 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.

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.

Для подтверждения связи выявленных при непрерывном мониторировании 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 создания окклюзии передней межжелудочковой артерии. 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 мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование, методы лабораторной диагностики, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, магнитно-резонансное исследование.

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).

Основные 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 расширение 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, написан текст диссертации.

Степень достоверности, апробация и внедрение результатов работы

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 Electrocardiology (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 Electrocardiology (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 33 печатные работы, 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 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».

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 67 рисунков. Список литературы включает 296 источников литературы.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST: стратегия на реперфузионную терапию. Жесткие временные рамки и необходимость индивидуализированного подхода

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, ОИМ с элевацией ST остается проблемой медицинской и социальной значимости [8, 19, 22, 37, 293]. Логистика оказания помощи больным с ОИМ с элевацией ST направлена на проведение реперфузионной терапии в максимально короткие сроки от развития симптомов инфаркта. Согласно современным международным стандартам, восстановление кровотока показано всем пациентам ОИМ с элевацией ST, обратившимся за медицинской помощью в пределах 12 часов от развития симптомов ОИМ (класс доказательности I-B) и от 12 до 24 часов в случае наличия признаков сохраняющейся ишемии миокарда (класс доказательности IIa-B) [204]. Предпочтительным методом восстановления коронарного кровотока является первичная ангиопластика с целевым временем от первого контакта с пациентом до раздувания баллона не более 90 минут [204]. Если пациент не может быть доставлен в клинику, имеющую возможности проведения ЧКВ, и первичная ангиопластика не может быть проведена в течение 120 минут от обращения, при отсутствии противопоказаний пациенту должна быть проведена тромболитическая терапия [20, 24, 204]. Если выбрана стратегия на проведение тромболитической терапии, время от первого контакта с пациентом до введения тромболитика должно составлять не более 30 минут (уровень доказательности I-B) [241].

Успех реперфузионной терапии напрямую связан с временем от развития инфаркта до восстановления коронарного кровотока (рисунок 1.1) [62]. Особенно жестко эта зависимость прослеживается при проведении тромболитической терапии, поскольку здесь имеет значение не только степень прогрессии некроза,

но и снижение вероятности, что тромболитическая терапия будет эффективной, поскольку организующийся тромб со временем сложнее поддается разрушению под действием фибринолитических препаратов. В течение первых трех часов эффективность тромболитической терапии сравнима с эффективностью первичной ангиопластики, а в более поздние сроки от развития симптомов значительно уступает ей.

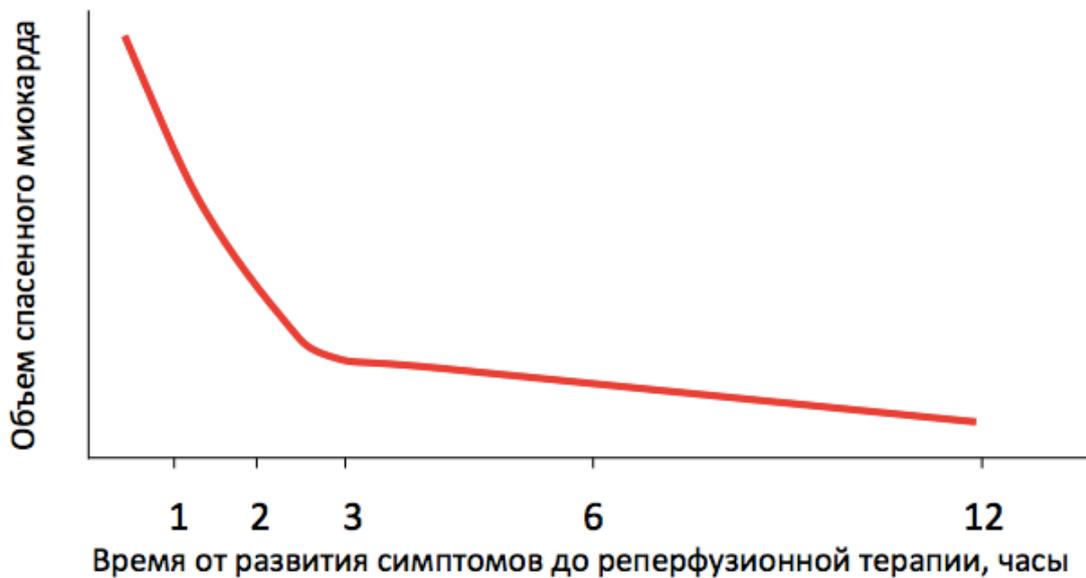


Рисунок 1.1- Эффективность реперфузионной терапии в зависимости от времени

Какой бы метод реперфузии не был выбран, скорейшее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии позволяет ограничить зону некроза миокарда, сохранить жизнеспособный миокард в зоне повреждения [30]. Показано, что размер зоны инфаркта напрямую связан с последующим ремоделированием миокарда, глобальной систолической функцией и прогнозом пациентов [52, 70, 71]. Результаты как рандомизированных исследований, так и исследований на базе регистров показывают, что длительная задержка в проведении реперфузионной терапии значительно ухудшает прогноз пациентов [15, 62, 86, 214] (рисунок 1.2). Однако пороговое время задержки, которое начинает сказываться на прогнозе пациентов, оказывается разным в различных клинических ситуациях. Так, по данным Национального Регистра Инфаркта

Миокарда США, включающего 192 509 пациентов, критическое время задержки у пациентов моложе 65 лет с передней локализацией ОИМ, обратившимися за медицинской помощью в пределах 120 минут составляет менее часа, в то время как у пациентов старше 65 лет с не передней локализацией инфаркта, обратившимися за медицинской помощью в срок более 2 часов от развития симптомов – около 3 часов [214]. Таким образом, наряду с необходимостью уложиться в жесткие временные рамки, современные рекомендации подчеркивают важность индивидуализированного подхода к стратификации риска пациента с ОИМ с элевацией ST.

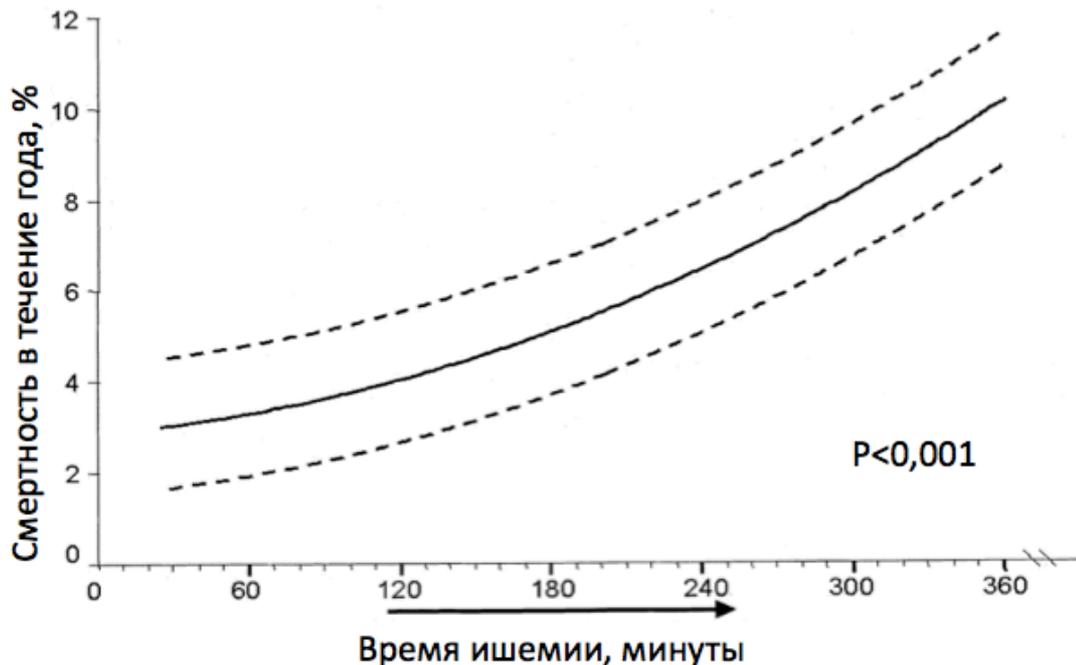


Рисунок 1.2 - Зависимость между временем от развития симптомов до первичной ангиопластики и смертностью в течение 1 года после ОИМ [86]

Текущий прогноз пациента с ОИМ зависит от размера зоны ишемизированного миокарда, называемой зоной риска; состояния миокарда в зоне риска, а именно доли миокарда в зоне риска, который уже подвергся необратимому некрозу; тяжести ишемии и предполагаемой скорости прогрессии некроза; миокардиального резерва и наличия удаленной ишемии [59]. Размер

зоны риска определяется типом коронарного кровоснабжения и локализацией тромботической окклюзии ИСА. У подавляющего большинства пациентов к моменту оказания медицинской помощи определенная зона миокарда в зоне риска уже некротизирована. Скорость дальнейшей прогрессии ишемии зависит от выраженности коллатерального кровотока [116], наличия ишемического preconditionирования [155] и характера окклюзии, в частности наличия неполной или перемежающейся окклюзии [119]. У пациента без перенесенных ОИМ в анамнезе и без ранее известного значимого и многососудистого поражения, основным фактором, определяющим прогноз является размер зоны риска - объем ишемизированного миокарда в зоне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии (ИСА). В то же время, у пациентов с выраженными рубцовыми изменениями в силу перенесенных ранее ОИМ или диффузными фиброзными изменениями миокарда, снижающими резерв сократительного миокарда, даже небольшой инфаркт может стать критическим. Более того, у пациентов со значимым многососудистым поражением небольшой по площади инфаркт может нарушить баланс кровотока и вызвать ишемию миокарда вне зоны кровоснабжения ИСА в силу наличия множественных стенозов коронарного русла, плохого коллатерального кровоснабжения и необходимости компенсаторного увеличения сократимости удаленных участков.

Необходимость проведения индивидуализированной стратификации риска требует разработки неинвазивных, простых в использовании и доступных широкой клинической практике методов оценки размера зоны риска, тяжести и скорости прогрессии ишемии и поиска других возможных маркеров, определяющих ближайший прогноз в остром периоде ОИМ.

1.2 Реперфузия и реперфузионное повреждение

Восстановление кровотока останавливает ишемическое повреждение, но, как это ни парадоксально, вызывает самостоятельное повреждение, называемое реперфузионным (рисунок 1.3).

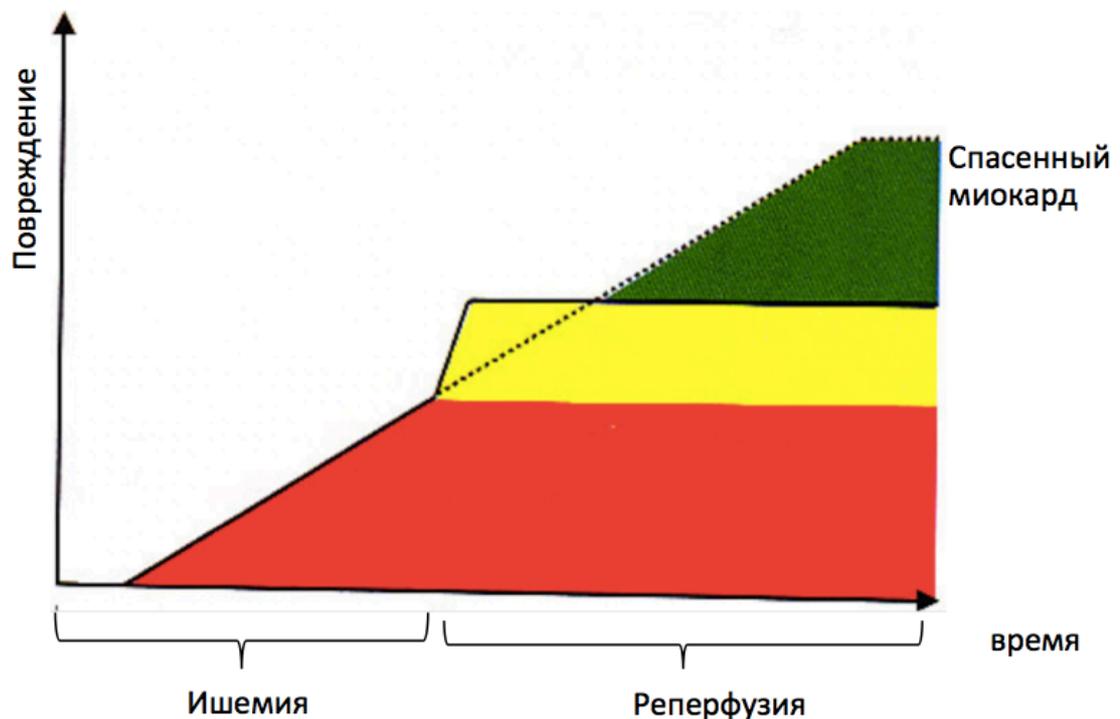


Рисунок 1.3 - Схематичное изображение последовательности ишемического и реперфузионного повреждения при ОИМ с элевацией ST [276]

Концепция реперфузионного повреждения была впервые предложена Jennings более 50 лет назад, когда в эксперименте на изолированных сердцах собак было замечено, что гистологически миокард, подвергнутый 60 минутам ишемии-реперфузии соответствовал выраженности некроза после 24 часовой окклюзии коронарной артерии [141]. На тот момент было не вполне ясно, обладает ли реперфузия самостоятельным повреждающим действием или способствует более быстрой гибели поврежденных во время ишемии клеток. С 1960х годов и до настоящего времени не прекращаются исследования

молекулярных и клеточных механизмов реперфузионного повреждения и поиск возможных терапевтических стратегий, направленных на его уменьшение.

На настоящий момент очевидно, что несмотря на то, что гипоксия и гипероксия тканей являются диаметрально противоположными процессами, механизмы метаболических расстройств в период реперфузии во многом аналогичны таковым в условиях ишемии и являются их логическим продолжением и усугублением [35]. В основе реперфузионных осложнений лежит избыточное поступление электролитов, глюкозы, кислорода и других субстратов к поврежденным или некротизированным тканям, потерявшим способность их метаболизировать.

Механизмы реперфузионного повреждения комплексны (рисунок 1.4). Ишемия вызывает накопление внутри клетки ионов Na^+ , H^+ , Ca^{2+} , приводящее к развитию ацидоза. Восстановление кровотока приводит к быстрой нормализации внутриклеточного рН, которое, однако, ассоциируется с запуском механизмов дополнительного повреждения [11, 26]. Активизируются натрий-зависимые механизмы регуляции рН, усугубляющие аккумуляцию ионов Na^+ , что в свою очередь увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} и, как следствие, приводит к гиперконтрактивности, митохондриальному повреждению и станированию миокарда [159].

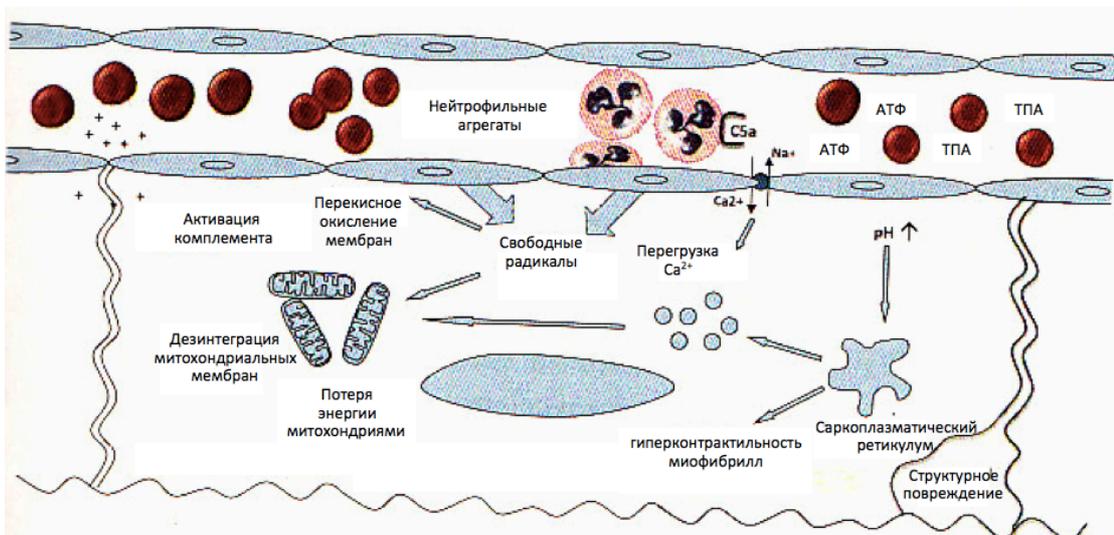


Рисунок 1.4 - Некоторые механизмы реперфузионного повреждения [111]

Восстановление синтеза АТФ в митохондриях в первые минуты реперфузии приводит к активации Ca^{2+} АТФ-азы саркоплазматического ретикулула, ответственной за захват и удаление из плазмы избыточного количества кальция [31, 268]. Когда накопительные возможности саркоплазматического ретикулула исчерпываются, кальций высвобождается через рианодиновые рецепторы в цитоплазму и подвергается повторному захвату [13]. Чередующийся захват и выброс кальция саркоплазматическим ретикулулом приводит к значительным колебаниями его концентрации, что создает условия для возникновения реперфузионных аритмий [133].

Еще одним повреждающим механизмом является избыточная продукция активных форм кислорода [21]. Поступление кислорода к тканям после длительной ишемии ведет к активации митохондрий и неконтролируемой продукции ими активных форм кислорода, которые выходят в цитоплазму клетки [85]. Оксидантный стресс, быстрая нормализация рН и повышенное содержание кальция способствует открытию митохондриальной поры (mitochondrial permeability transition pore) [82, 113, 122, 126], что приводит к потере электрохимического градиента, отеку матрикса митохондрий, истощению пула АТФ, выходу в цитоплазму апоптогенных факторов, в том числе цитохрома С, что вызывает бурную активацию апоптоза [211]. Образование свободных радикалов запускает клеточное повреждение вследствие перекисного окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот. Эндотелий, являющийся основным источником оксида азота, обеспечивающего вазодилатацию, которая играет защитную роль при ишемическом повреждении, при реперфузии парадоксальным образом также вносит свой вклад в повреждение, поскольку высокие концентрации NO потенцируют образование пероксинитрита [277].

Повреждение эндотелия вызывает повышение сосудистой проницаемости и активизацию провоспалительного каскада. Нейтрофилы секретируют протеазы, обладающие прямым токсическим действием на миокард, а также играют роль в обструкции микроваскулярного русла путем образования лейкоцитарных агрегатов [96]. Формирование тромбоцитарных агрегатов, спазм, отек и

микроэмболизация фрагментами некротизированных тканей также вносит свой вклад в патогенез обструкции микроваскулярного русла [51, 287]. В настоящее время в патогенезе реперфузионного повреждения большое внимание уделяется также таким факторам клеточного иммунитета, как Т-клетки и макрофаги [156, 291].

Наиболее известным клиническим проявлением реперфузионного повреждения считается феномен «no-reflow» [27, 134, 154], заключающийся в отсутствии адекватной перфузии миокарда, несмотря на восстановление эпикардального кровотока. Изначально после открытия инфаркт-связанной эпикардальной артерии восстанавливается хороший кровоток (TIMI III), однако в течение нескольких минут кровоток ограничивается до TIMI I-II вследствие неадекватной перфузии на микроциркуляторном уровне [137]. Наличие микроваскулярной обструкции является независимым предиктором постинфарктных осложнений даже при внесении поправки на размер финальной площади некроза [75, 275, 286]. Хотя no-reflow является наиболее драматичным проявлением реперфузионного повреждения, необходимо отдавать себе отчет в том, что определенная степень реперфузионного повреждения присутствует даже при визуально свободном прохождении контраста при контрольном ангиографическом исследовании [260].

Помимо «летального реперфузионного повреждения», приводящего к гибели кардиомиоцитов, и феномена no-reflow, к проявлениям реперфузионного повреждения относят реперфузионные аритмии и оглушение, станнирование миокарда [103, 292]. Станнирование миокарда (stunned myocardium) – сократительная дисфункция жизнеспособного миокарда в раннем реперфузионном периоде, клинически проявляющаяся в появлении или усугублении сердечной недостаточности с последующим постепенным восстановлением [68]. Современные рекомендации подчеркивают, что в поиске идеальных режимов реперфузии необходимо фокусироваться не только на максимально быстром восстановлении эпикардального кровотока, но и на мероприятиях для защиты миокарда в зоне риска и минимизации его

дополнительного повреждения [17, 44]. Необходима также разработка диагностических маркеров течения периода реперфузии для оценки выраженности реперфузионного повреждения и стратификации риска.

1.3 Желудочковые аритмии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST

Жизнеугрожающие желудочковые аритмии, в частности фибрилляция желудочков, остаются одной из основных причин летальности при ОИМ с элевацией ST, и основной причиной смертности на догоспитальном этапе [18, 271]. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков осложняют течение острого периода ОИМ с элевацией ST по различным данным в 3%-6% случаев [178, 271], а по некоторым данным - до 10% [192]. Вероятность развития ФЖ наиболее высока в первый час от развития симптомов ОИМ, а в дальнейшем снижается вплоть до шестого часа, оставаясь затем в течение двух первых суток инфаркта миокарда на постоянном уровне (рисунок 1.5) [227].

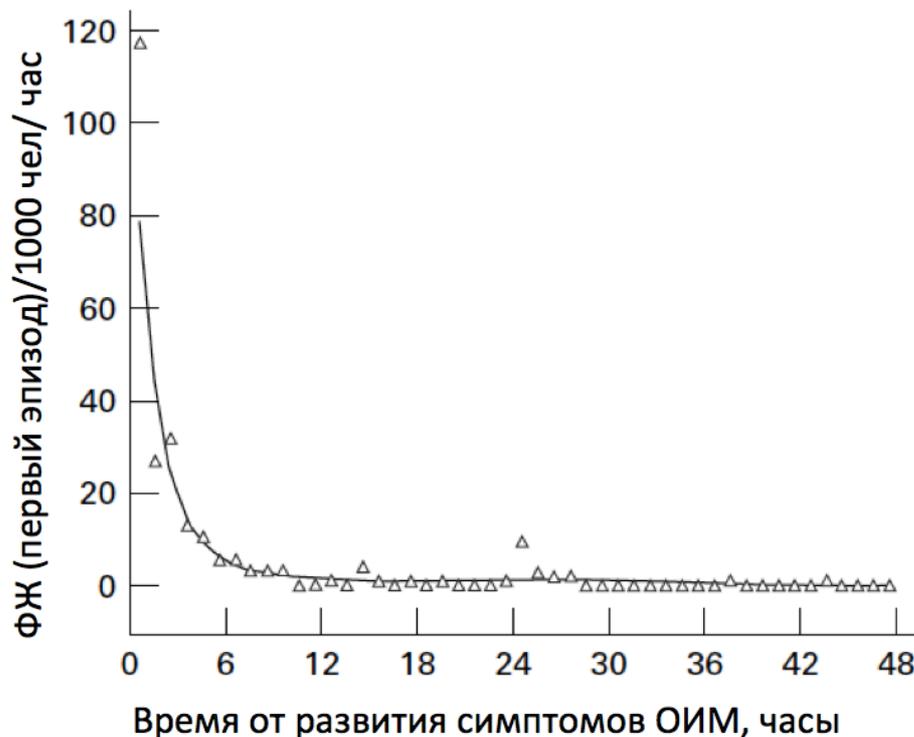


Рисунок 1.5 - Частота развития ФЖ в зависимости от времени от развития симптомов ОИМ [227]

Успех дефибрилляции определяется, главным образом, временем от развития ФЖ до дефибрилляции, поэтому основной стратегией в отношении жизнеугрожающих аритмий при ОИМ с элевацией ST является прогнозирование и профилактика [295].

Основные знания о предикторах жизнеугрожающих желудочковых аритмий в остром периоде инфаркта миокарда получены в эру тромболизиса или еще до широкого применения реперфузионной терапии. В частности, известно, что риск развития желудочковых аритмий выше у пациентов с гипокалиемией [200, 201, 271]. По данным Nordrehaug частота развития фибрилляции желудочков у пациентов с гипокалиемией составила 17,2%, а среди пациентов с нормокалиемией - 7,5% ($p < 0,01$) [201]. Интересно также, что у пациентов с гипокалиемией ФЖ возникала раньше, чем у пациентов с нормокалиемией; медиана времени возникновения ФЖ от момента поступления в группу гипокалиемии составила 0,3 часа, в то время как в группе нормокалиемии – 7 часов ($p < 0,01$), при этом время от развития симптомов до поступления составило 3,0 и 3,8 часа соответственно и не отличалось достоверно между группами [201]. Исследование GISSI-II подтвердило связь гипокалиемии с развитием ранней (в срок до 4 часов от развития ОИМ) ФЖ [271].

Другим бесспорным предиктором желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков в остром периоде ОИМ является наличие и выраженность сердечной недостаточности [178, 192, 271] и снижение глобальной систолической функции [192]. Наличие сердечной недостаточности увеличивает риск развития ФЖ с OR 2,86 (95%CI 2,24-3,67, $p < 0,01$), а кардиогенного шока с OR 4,1 (95%CI 3,2-5,58, $p < 0,01$) [213]. Учитывая собственную прогностическую значимость СН в остром периоде ОИМ, для оценки независимого прогностического значения ФЖ был введен термин первичной ФЖ, определяемый как ФЖ у пациента с СН не выше 1 класса по классификации Killip.

Имеющиеся в литературе данные в отношении прогностического значения сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии противоречивы. Так, в

исследовании GUSTO-I риск возникновения ФЖ был связан с перенесенным ОИМ, что не подтвердило исследование APEx AMI [178,192]. Артериальная гипертензия по некоторым данным увеличивала риск развития ФЖ [192], по некоторым снижала его [213], а по некоторым - не влияла на риск [178]. Наличие сахарного диабета по некоторым данным не влияло на риск развития ФЖ [178, 192], либо снижало его [213]. Имеются данные о том, что наличие хронической болезни почек повышает риск развития ФЖ [213], хотя в исследовании APEx AMI клиренс креатинина и доля больных, находящихся на гемодиализе не отличались между группами пациентов с и без ЖТ и ФЖ. Курение по одним данным увеличивает риск развития ЖТ и ФЖ [177, 271], по другим – не ассоциировано с повышенным риском развития жизнеугрожающих аритмий [168]. Различия полученных данных могут отчасти объясняться селективностью популяций в большинстве вышеупомянутых клинических исследований.

Фибрилляция желудочков в остром периоде ОИМ значительно увеличивает внутригоспитальную летальность [49, 67, 143, 192, 213]. По данным исследования SPRINT, включившим пациентов без реперфузионной терапии, у пациентов с первичной ФЖ внутригоспитальная смертность была вдвое выше, у пациентов без ФЖ (18,8% и 8,5% соответственно, $p < 0,01$) [50]. Несмотря на прогресс в лечении ОИМ с элевацией ST, внутригоспитальная летальность по-прежнему остается более высокой у пациентов с ФЖ в остром периоде ОИМ и в эру тромболитической терапии [192] и в эру первичной ангиопластики [67, 213].

Однако считается, что долговременный прогноз пациентов, успешно реанимированных после ФЖ и выписанных из стационара, сходен с прогнозом пациентов без жизнеугрожающих аритмий в остром периоде ОИМ с элевацией ST [49, 143, 193, 270]. По данным исследования GISSI через 6 месяцев наблюдения смертность в группе больных, перенесших ФЖ составила 3,7%, что достоверно не отличалось от смертности в группе пациентов без аритмий - 2,7%; через 1 год показатели смертности также достоверно не различались - 4,1% и 4,2% соответственно [270]. Отсутствие различий в долговременном прогнозе

пациентов с жизнеугрожающими аритмиями в остром периоде ОИМ и без них подтверждено также на материале исследований SPRINT, GUSTO-I, GISSI-II [50, 192, 271]. Современные отечественные и международные гайдлайны не рекомендуют установку кардиовертеров-дефибрилляторов пациентам, перенесшим ФЖ в первые 48 часов от развития симптомов ОИМ с элевацией ST [204, 241, 295].

Однако, основная доказательная база, на которой базируются представления о предикторах и прогностической значимости жизнеугрожающих желудочковых аритмий получены в эру тромболизиса или даже эпоху до применения реперфузионной терапии (Таблица 1.1). Не вполне понятно, в какой степени они могут быть применимы на современном этапе, когда в рутинную клиническую практику вошли чрескожные коронарные вмешательства. Несмотря на активные экспериментальные исследования в области острой ишемии и реперфузии, реальная клиническая практика по-прежнему ориентируется исключительно на клинические предикторы жизнеугрожающих аритмий в периоде ишемии и реперфузии. В последние годы опубликовано несколько исследований, посвященных жизнеугрожающим аритмиям у больных ОИМ с элевацией ST, подвергнутых первичной ангиопластике, но большинство из них опираются на селективированные группы обследуемых [177, 178] или оценивают только краткосрочный прогноз [178, 213]. Клинические исследования, посвященные долговременному прогнозу пациентов ОИМ с элевацией ST, подвергнутых ЧКВ, проведенные на неселективированных группах, отсутствуют.

Таблица 1.1 - Клинические исследования, посвященные оценке прогностической значимости ф ибрилляции желудочков при ОИМ с элевацией ST

Автор, год публикации	Стратегия	Популяция	Количество обследованных	Аритмии	Время наблюдения
Schwartz P., 1985	Без реперфузионной терапии	Case-control study	250	Первичная ФЖ	5 лет
Behar S., 1990	Без реперфузионной терапии	SPRINT	5839	Первичная ФЖ	1 год
Nicod P., 1988	Без реперфузионной терапии	Неселектированная	2088	Первичная ФЖ	1 год
Volpi A., 1989	СТЛ	GISSI	6337	Первичная ФЖ	1 год
Newby K.H., 1998	СТЛ	GUSTO I	40895	Устойчивая ЖТ/ЖТ	1 год
Piccini J.P., 2008	ЧКВ	Неселектированная	9015	Устойчивая ЖТ/ЖТ	внутригоспитально
Metha R.H., 2009	ЧКВ	APEX AMI	5745	Устойчивая ЖТ/ЖТ	90 дней
Metha R.H., 2004	ЧКВ	РАMI	3065	Устойчивая ЖТ/ЖТ	1 год

1.4 Диагностические маркеры оценки состояния пациента в ходе ишемии-реперфузии при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST

1.4.1 Коронароангиография: оценка эпикардального кровотока и перфузии миокарда

Оценку состояния пациента с ОИМ, выбор лечебной тактики и прогноз невозможно представить без коронароангиографии. При коронароангиографии кровотоков по эпикардальным артериям оценивается по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) [234]. Согласно шкале TIMI выделяют следующие градации кровотока:

TIMI 0 - (отсутствие кровотока) – полное отсутствие антероградного поступления контрастного вещества дистальнее места окклюзии

TIMI 1 – (минимальный кровоток) – контраст поступает дистальнее места окклюзии в минимальных количествах и не заполняет полностью дистальный сегмент инфаркт-связанной артерии

TIMI 2 – (неполное восстановление кровотока) – контраст поступает дистальнее места окклюзии и заполняет дистальный сегмент, но заполнение идет медленнее, чем в проксимальном сегменте инфаркт-связанной артерии

TIMI 3 – (полное восстановление кровотока) - выведение контраста в инфаркт-связанной артерии происходит с такой же скоростью, как в других артериях, при этом кровоток дистальнее места окклюзии не снижен по сравнению с проксимальным сегментом.

У пациентов с эпикардальным кровотоком TIMI 3 коронароангиография позволяет также оценить перфузию миокарда по шкале MBG (myocardial blush grade) [267]:

MBG 0 - отсутствие перфузии миокарда

MBG 1 - минимальная перфузия

MBG 2 – перфузия в зоне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии меньше, чем в зоне интактных артерий

MBG 3 – нормальная перфузия, сопоставимая с таковой в зоне кровоснабжения интактных артерий.

Критериями диагностики no-reflow является эпикардальный кровоток менее, чем TIMI 3 после процедуры ЧКВ или перфузия миокарда на уровне MBG 0 или MBG 1 при полном восстановлении эпикардального кровотока или снижение ST менее чем на 70% от исходного в течение 4 часов после ЧКВ [240]. No-reflow также можно диагностировать при интракоронарном доплеровском исследовании путем выявления быстрого замедления скорости диастолического кровотока [135].

1.4.2 Биомаркеры некроза миокарда в оценке ишемического и реперфузионного поражения миокарда и эффективности реперфузионной терапии

В клинике степень повреждения миокарда оценивают на основании динамики биомаркеров некроза миокарда, наиболее специфичными из которых являются сердечные тропонины I и T, являющиеся компонентом сократительного аппарата кардиомиоцитов. Повышение уровня биомаркеров в крови отражает повреждение миокарда с некрозом кардиомиоцитов, однако само по себе не является специфичным для ишемического повреждения [136]. Незначительное повышение тропонинов может отмечаться при застойной СН, миокардитах, тромбоэмболии легочной артерии, почечной недостаточности, рабдомиолизе, после кардиологических хирургических операций или чрескожных вмешательств, являясь отражением неишемического повреждения миокарда [149]. В дифференциальной диагностике острого ишемического повреждения миокарда от этих состояний, ключевым моментом является выявление динамики – нарастания или снижения уровня биомаркера при поступлении и через 3-6 часов [255]. Универсальным определением инфаркта миокарда введены диагностические критерии, согласно которым диагноз инфаркта миокарда может быть установлен

при выявлении повышения тропонина, превосходящего хотя бы в одном измерении 99 перцентиль для нормальных референсных значений в сочетании с клиническими или ЭКГ, визуализационными, ангиографическими критериями [255].

Оценка динамики биомаркеров может использоваться не только для диагностики ОИМ, но и для оценки эффективности реперфузионной терапии. Показано, что при эффективной реперфузионной терапии отмечается более быстрый и более высокий подъем уровня биомаркеров с последующим обратным снижением. Группой E Braunwald показано, что уровень тропонина I, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) и миоглобина через 60 минут после начала тромболитической терапии достоверно выше в группе больных с открытой инфаркт-связанной артерией. По результатам анализа ROC-кривых наиболее оптимальные показатели чувствительности и специфичности в отношении предсказания открытой инфаркт-связанной артерии были получены для соотношения значений биомаркеров через 60 минут после начала тромболитической терапии к исходным значениям до начала введения тромболитика (Рисунок 1.6). Так, повышение значений миоглобина в 4 раза и более, КФК МВ в 3,3 раза и более и Тропонина I в 2 раза и более через 60 минут после начала системной тромболитической терапии по сравнению с исходным позволило предсказать восстановление кровотока с вероятностью 90%, 88% и 87% соответственно [249].

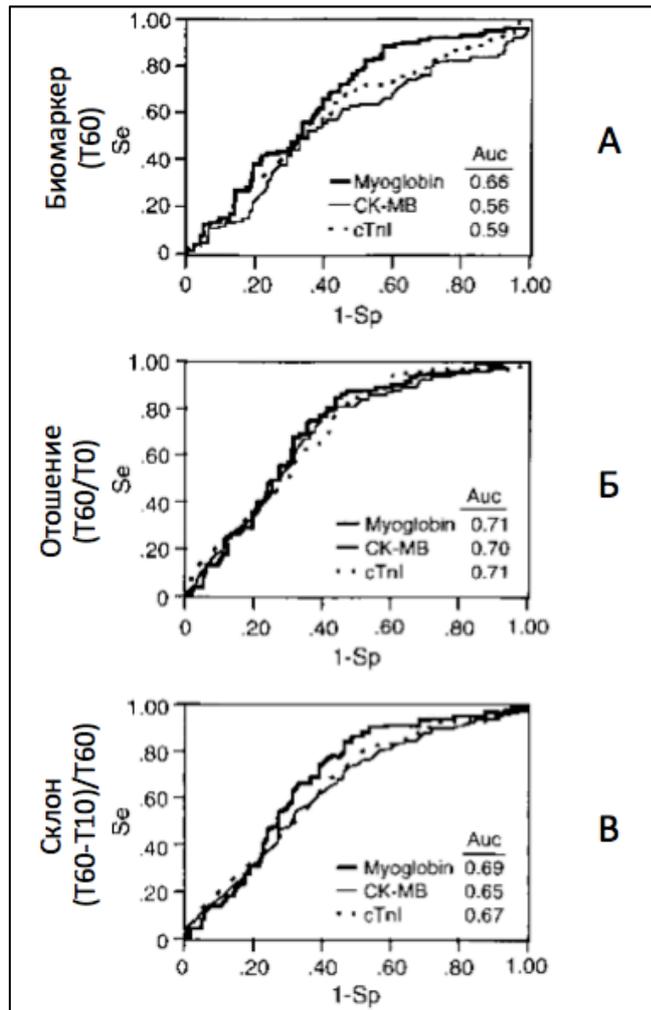


Рисунок 1.6 - Анализ ROC-кривых для выявления наиболее оптимального показателя для оценки эффективности тромболитической терапии. А-абсолютное значение биомаркера через 60 минут от начала тромболитической терапии; Б- отношение значения биомаркера через 60 минут от начала терапии к исходному значению; В-наклон кривой, характеризующей изменения биомаркера (разница значений через 60 минут и через 10 минут от начала терапии, отнесенная к значению через 60 минут от начала). Примечание: курсивом – миоглобин; сплошная линия – КФК МВ; пунктирная линия – тропонин I. Видно, что наиболее оптимальное соотношение чувствительности и специфичности достигается для соотношения значений биомаркеров через 60 минут от начала терапии к исходному значению [249]

Известно, что максимальный уровень биомаркеров коррелирует с размером зоны некроза миокарда, однако, дифференцировать вклад в повышение биомаркера собственно ишемического и реперфузионного повреждения невозможно. Перспективной является разработка лабораторных маркеров, специфичных для оценки реперфузионного повреждения. В свете недавно опубликованных данных можно ожидать, что маркером реперфузионного повреждения может стать матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2) [28]. В эксперименте показано, что при реперфузии активация ММП-2 активными формами кислорода является очень ранним ответом кардиомиоцитов на оксидативный стресс, когда еще нет необратимого повреждения клеток [100]. Пик высвобождения ММП-2 наблюдается через 1-5 минут после реперфузии, максимальный уровень ММП-2 коррелирует длительностью ишемии и степенью нарушения сократительной функции миокарда, а концу 30-минутного периода реперфузии ее концентрация снижается [74]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что ММП-2 может стать ранним и чувствительным биомаркером для оценки реперфузионного повреждения при острых коронарных синдромах [100]. В пилотном клиническом исследовании на материале исследования FIRE показано, что у пациентов ОИМ с элевацией ST, которым проводилась первичная ангиопластика, уровень ММП-2 исходно и через 12 часов коррелировал с максимальным высвобождением тропонина, размером некроза миокарда и маркерами сократительной дисфункции миокарда и ремоделирования [198]. Между тем, для оценки возможности внедрения определения ММП-2 в рутинную клиническую практику для выбора лечебной тактики у конкретного пациента, необходимы дальнейшие клинические многоцентровые исследования на больших группах пациентов.

1.4.3 Магнитно-резонансная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Оценка площади некроза миокарда и зон микроваскулярной обструкции

Как уже обсуждалось в главе 1.2, основным фактором, влияющим на прогноз пациентов, является размер зоны повреждения миокарда (рисунок 1.7) [70]. «Золотым стандартом» в оценке площади повреждения являются МРТ и ОФЭКТ [14, 52, 71].

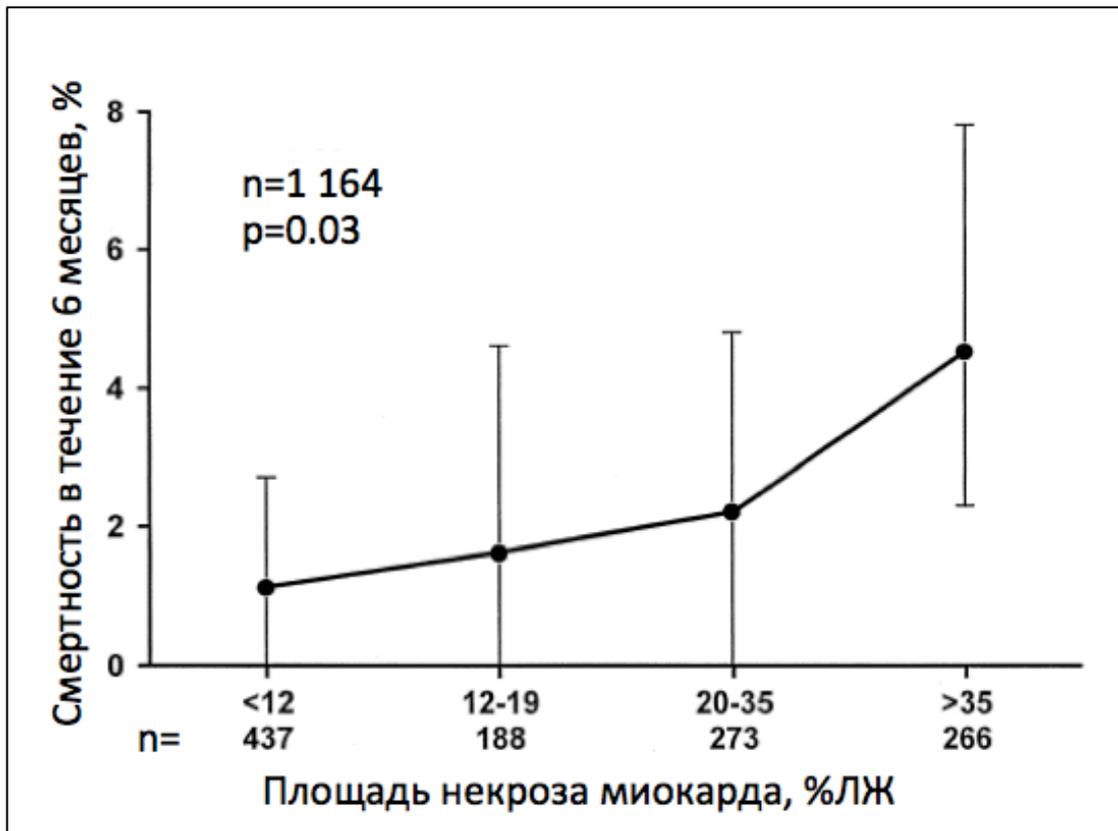


Рисунок 1.7 - Смертность в течение 6 месяцев после ОИМ в зависимости от размера зоны некроза миокарда. Примечание: Размер зоны некроза определен при ОФЭКТ с 99m технецием у 1164 пациентов, включенных в исследование CORE. На рисунке показаны средние $+95\%$ CI [70]

При магнито-резонансном исследовании отек такни, возникающий в результате острой и необратимой ишемии выглядит как зона усиления сигнала. Гадолиний улучшает контрастирование поврежденных сегментов миокарда, что повышает чувствительность и специфичность исследования. Для выявления

позднего контрастирования МРТ проводится через 15—30 мин после введения комплекса гадолиния с диэтилентриаминпентауксусной кислотой. При этом отмечается выраженное усиление сигнала от зоны некроза, тогда как сигнал от жизнеспособного миокарда не меняется. Размер зоны инфаркта выражают в процентах массы левого желудочка. Зоны низкой интенсивности сигнала в зоне некроза соответствуют зонам микроваскулярной обструкции (рисунок 1.8)



Рисунок 1.8 - МРТ-изображение сердца у пациента с передне-перегородочной локализацией ОИМ. Линия иллюстрирует взаимоположение двух представленных срезов. Зона высокоинтенсивного сигнала в передне-перегородочной области соответствует зоне некроза миокарда. Видны участки низкоинтенсивного сигнала в зоне некроза - зоны микроваскулярной обструкции

Если в остром периоде инфаркта значительный вклад в размер зоны повреждения вносит отек, то сохранение усиления сигнала в зоне повреждения в подостром периоде инфаркта обусловлено процессами воспаления и заживления, появлением зон фиброза. Показано, что по мере уменьшения отека, размер зоны повреждения, определяемый при МРТ, также уменьшается. Наиболее быстрыми

темпами уменьшение зоны повреждения происходит в течение первой недели - приблизительно 64% от снижения в течение первого года, в дальнейшем темпы снижения объема поврежденного миокарда замедляются, а с 6-12 месяцев размер зоны повреждения практически не меняется (Рисунки 1.9, 1.10) [94].

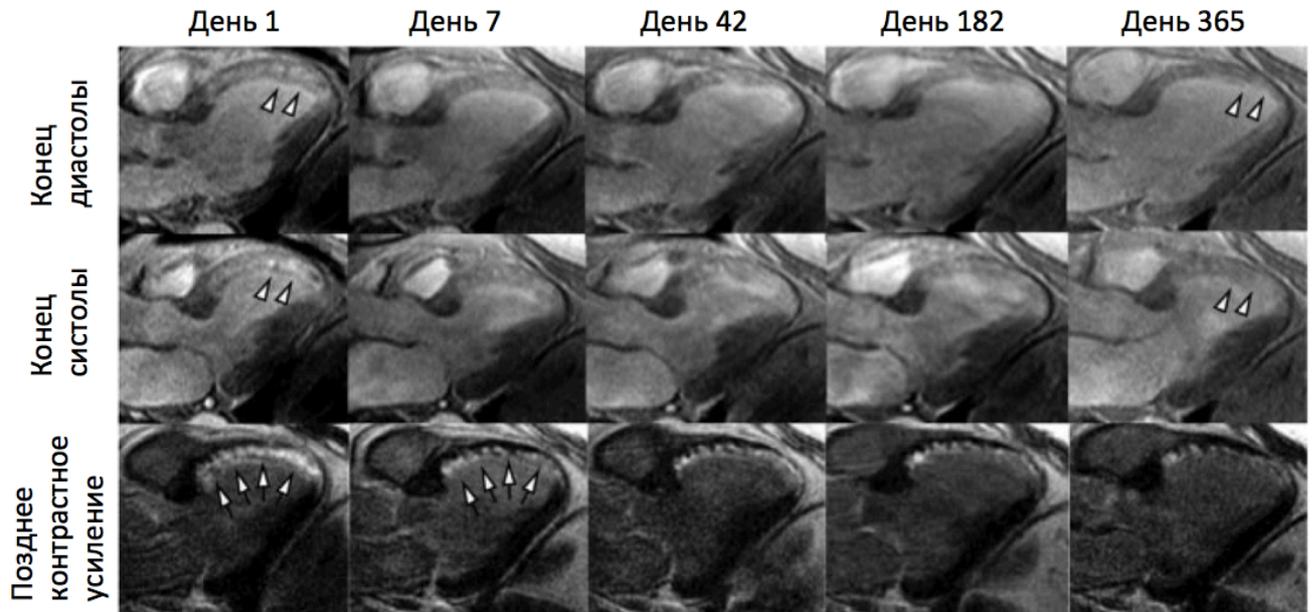


Рисунок 1.9 - Динамика изображений по длинной оси ЛЖ в конце диастолы (верхний ряд), конце систолы (средний ряд) и изображений с поздним контрастным усилением (нижний ряд) у пациента с ОИМ передней локализации вследствие проксимальной окклюзии ПМЖВ. Примечание: День 1: практически отсутствует утолщение стенки в передневерхушечной области (показано стрелками). Видно практически трансмуральное накопление контрастного вещества в перегородочной области. В дальнейшем отмечается значимое снижение контрастного усиления от первого к седьмому дню. День 365: видно значимое утолщение стенки (показано стрелками), иллюстрирующее частичное восстановление миокарда в зоне, где определялось позднее контрастирование [94]

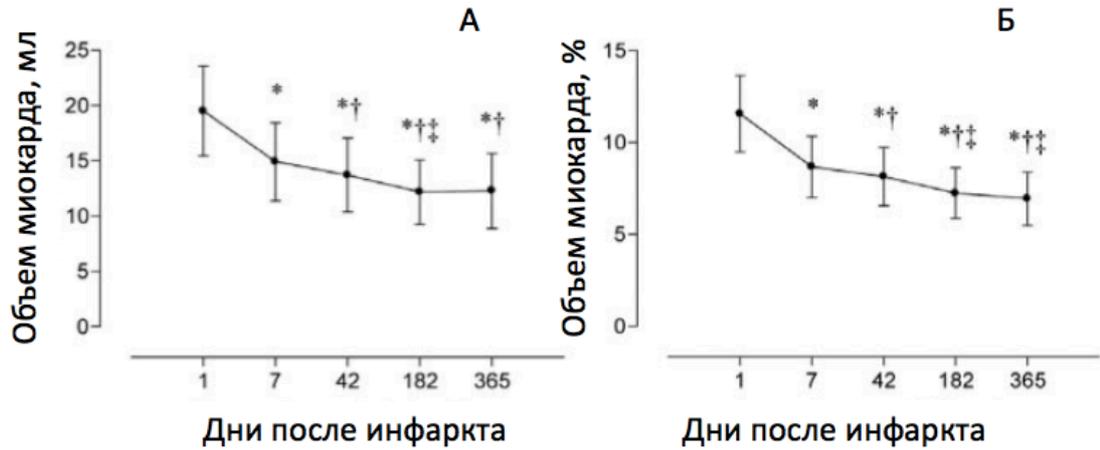


Рисунок 1.10 - Динамика объема (А) и доли (Б) миокарда в зоне контрастного усиления после ОИМ. Примечание: наиболее выраженное снижение происходит в течение первой недели. Вертикальные линии иллюстрируют стандартную ошибку среднего. * $P < 0.05$ по сравнению с 1м днем; † $P < 0.05$ по сравнению с 7м днем; ‡ $P < 0.05$ по сравнению с 42м днем [94]

Однако МРТ и ОФЭКТ не проводятся всем пациентам ОИМ с элевацией ST в рутинной клинической практике. Необходим поиск дешевых неинвазивных методов, которые могли бы быть широко применимы у больных ОИМ с элевацией ST.

1.4.4 Электрокардиографические методы в оценке состояния пациента в ходе ишемии-реперфузии при ОИМ с элевацией ST

Электрокардиография является одним из основных методов, на которых базируется диагностика инфаркта миокарда, выбор лечебной тактики-определение показаний к реперфузионной терапии, и оценка ее эффективности. Проведенные в течение последних лет исследования в области электрокардиологии позволили значительно расширить возможности метода далеко за рамки рутинной диагностики.

Прогнозирование площади некроза миокарда на основании показателей
реполяризации

Поскольку электрокардиография широкодоступна, неинвазивна и дешева, весьма привлекательной была и остается идея прогнозирования площади повреждения миокарда, как одного из основных факторов, влияющих на прогноз, на базе ЭКГ-параметров. В таблице 1.2 приведен обзор исследований, посвященных возможностям прогнозирования площади некроза миокарда на основе величины смещения сегмента ST, с указанием метода верификации размера ишемизированного миокарда. Как следует из приведенных данных, для прогнозирования размера повреждения использовались количество отведений, в которых наблюдалась элевация ST, а также суммарная амплитуда элевации либо элевации и реципрокной депрессии сегмента ST [39, 78, 285]. Проведя сравнительную оценку значимости различных ЭКГ-параметров, в 1988 году H.R. Aldrich предложил следующие формулы для расчета объема повреждения, известные как Aldrich score [39]:

для инфарктов передней локализации –

$$3[1,5(n \text{ ST } \uparrow) - 0,4]$$

для инфарктов нижней локализации –

$$3[0,6 \sum(ST \uparrow \text{ II, III, aVF}) + 2,0]$$

В 2005 году группой G. Wagner была предложена формула для инфарктов задней локализации –

$$3[0,22 \sum (ST \uparrow + ST \downarrow) - 0,02]$$

где: ST \uparrow - элевация ST; ST \downarrow - депрессия ST; n – число отведений [219].

Таблица 1.2 - Исследования, посвященные возможности прогнозирования объема повреждения миокарда на основании измерения амплитуды смещения ST на ЭКГ

Автор, год публикации, количество обследованных	Метод оценки	Метод верификации	Корреляция
Hackworthy, 1986, n=37	$\Sigma \uparrow ST$ (все отв)	Шкала Сельвестра	$r=0,48$; $p<0,01$
Aldrich, 1988, n=148	Передние ОИМ: число отв $\uparrow ST$ (*) Нижние ОИМ: $\Sigma \uparrow ST$ II, III, aVF (★)	Шкала Сельвестра	$r=0,72$; $p<0,0001$ (*) $r=0,61$; $p<0,0001$ (★)
Willems, 1990, n=655	Передние ОИМ: $\Sigma \uparrow ST$ (все отв) (*) Нижние ОИМ: $\Sigma \uparrow ST + \Sigma \downarrow ST$ (★)	Шкала Сельвестра ЭХО КГ биомаркеры	$r=0,30$ (S score) $r=0,30$ (ЭХО КГ) $r=0,32$ (биомарк)
Clements, 1991, n=23	Передние ОИМ: $\Sigma \uparrow ST + \Sigma \downarrow ST$ (*) Нижние ОИМ: $\Sigma \downarrow ST/R$ (★)	ОФЭКТ	$r=0,58$; $p<0,01$ (*) $r=0,70$; $p<0,01$ (★)
Clemensen, 1991	число отв $\uparrow ST$ (*) $\Sigma \uparrow ST$ II, III, aVF (★)	Шкала Сельвестра	$r=0,70$ (*) $r=0,52$ (★)
Ripa, 2005, n=69	Задние ОИМ: $\Sigma \uparrow ST + \Sigma \downarrow ST$	Шкала Сельвестра	$r=0,43$; $p<0,0005$
van Hellemond, 2011, n=25	Передние ОИМ: число отв $\uparrow ST$ (*) $\Sigma \uparrow ST$ II, III, aVF (★)	ОФЭКТ	$r=0,21$; $p=0,32$

Примечание: $\uparrow ST$ –элевация сегмента ST; $\downarrow ST$ –депрессия сегмента ST; *-для инфарктов передней локализации; ★ - для инфарктов нижней локализации

Как следует из таблицы 1.2, большинство исследований проведено до внедрения в клиническую практику таких визуализирующих методик, как однофотонная позитронно-эмиссионная томография (ОФЭКТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющих количественно оценить зону риска и зону некроза. В этих условиях в качестве метода верификации размера повреждения использовались: «электрокардиографический» размер инфаркта, рассчитанный обычно при выписке из стационара при помощи электрокардиографических шкал [39, 78, 118, 285], «энзиматический размер инфаркта» - определение максимального значения биомаркеров некроза миокарда [112, 285] или оценку нарушения кинетики миокарда по данным ЭХОКГ [112, 285]. Степень выявленной корреляции различна по результатам различных исследований, а одно из последних исследований с прямой оценкой площади некроза миокарда вообще не выявило корреляции между величиной ST элевации и размером повреждения миокарда [266].

Прогнозирование площади некроза миокарда на основании характеристик деполяризации желудочков

Большой точностью в оценке площади некроза обладают шкалы, учитывающие изменения показателей деполяризации, наиболее известной и широко применяемой из которых является шкала Сельвестра (Selvester score) [232]. Шкала учитывает измерения ширины зубца Q и амплитуд зубцов Q, R и S, определяемых в отведениях aVL, I, II, aVF, V₁-V₆ (таблица 1.3), что составляет 50 критериев, суммарный счет при оценке которых максимально может составлять 31 балл; каждый балл соответствует приблизительно 3% массы миокарда левого желудочка. Критерии шкалы были валидизированы при помощи патофизиологических исследований [130, 220, 278]. Оценочная площадь некроза, вычисленная при помощи шкалы Сельвестра, достоверно коррелирует с площадью некроза по данным ОФЭКТ и МРТ [266].

Размер зоны некроза, оцененный при помощи шкалы Сельвестра у пациентов с ОИМ с элевацией ST перед проведением первичной ангиопластики являлся независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений в течение 30 дней [262]. По данным другого исследования, проведенного на материале APEX AMI, 90-дневный прогноз пациентов с ОИМ с элевацией ST, подвергнутых первичной ангиопластике, также достоверно различался в зависимости от Selvester score при поступлении. Так, в группе с прогнозируемым поражением менее 10% миокарда левого желудочка смертность в течение 90 дней составила 1,9%, в группе с поражением 10-20% миокарда левого желудочка - 3,4%, а в группе с прогнозируемым поражением более 21% миокарда левого желудочка - 4,9%. Частота достижения в течение 90 дней комбинированной конечной точки, включавшей смерть/шок/сердечную недостаточность составила в вышеприведенных группах 4,5%, 7,8% и 12,1% соответственно [259].

Таблица 1.3 - Шкала Сельвестра (Selvester score) для прогнозирования площади некроза миокарда

отведения	критерии	баллы	отведения	критерии	баллы
AVL (2)	$Q \geq 30\text{мс}$	1	V_2 задний (4)	$R/S \geq 1,5$	1
	$R/Q \leq 1$	1		$R \geq 60\text{мс}$	2
I (2)	$Q \geq 30\text{мс}$	1		$R \geq 2,0 \text{ мВ}$	2
	$R/Q \leq 1$	1		$R \geq 50\text{мс}$	1
	$R \leq 0,2 \text{ мВ}$	1		$R \geq 1,5 \text{ мВ}$	1
II (2)	$Q \geq 40\text{мс}$	2	Q и $S \leq 0,4 \text{ мВ}$	1	
	$Q \geq 30\text{мс}$	1	V_3 (1)	Любой Q	1
aVF (5)	$Q \geq 50\text{мс}$	3		$R \leq 20\text{мс}$	1
	$Q \geq 40\text{мс}$	2	$R \leq 0,2 \text{ мВ}$	1	
	$Q \geq 30\text{мс}$	1	V_4 (3)	$Q \geq 20\text{мс}$	1
	$R/Q \leq 2$	2		$R/S \leq 0,5$	2
$R/Q \leq 1$	1	$R/Q \leq 0,5$		2	
		$R/S \leq 1$		1	
				$R/Q \leq 1$	1
V_1 передний (1)	Любой Q	1	V_5 (3)	$R \leq 0,7\text{мВ}$	1
				$Q \geq 30\text{мс}$	1
V_1 задний (4)	$R/S \geq 1$	1		$R/S \leq 1$	2
	$R \geq 50\text{мс}$	2		$R/Q \leq 1$	2
	$R \geq 1,0 \text{ мВ}$	2		$R/S \leq 2$	1
	$R \geq 40\text{мс}$	1	$R/Q \leq 2$	1	
	$R \geq 0,6 \text{ мВ}$	1	$R \leq 0,7\text{мВ}$	1	
V_2 передний (1)	Q и $S \leq 0,4 \text{ мВ}$	1	V_6 (3)	$Q \geq 30\text{мс}$	1
	Любой Q	1		$R/S \leq 1$	2
	$R \leq 10\text{мс}$	1		$R/Q \leq 1$	2
	$R \leq 0,1 \text{ мВ}$	1		$R/S \leq 3$	1
	$RV_2 \leq RV_1 \text{ мВ}$	1	$R/Q \leq 3$	1	
			$R \leq 0,6\text{мВ}$	1	

Оценка выраженности ишемии

Наиболее известными и широко применяемыми для ЭКГ-оценки являются стадии ишемии по Скларовскому-Бирнбауму (Sclarovsky-Birnbaum) [59] и шкале Андерсона-Вилкинса (Anderson-Wilkins) [284]. При развитии острой окклюзии коронарной артерии ЭКГ изменения затрагивают первоначально лишь зубец Т, который становится высоким, симметричным, остроконечным - первая стадия ишемии согласно классификации Бирнбаума. На второй стадии ишемии к изменениям Т-зубца присоединяется развитие элевации сегмента ST, но без изменения формы терминальной части QRS [273]. По мере прогрессирования ишемии ЭКГ изменения затрагивают не только процессы реполяризации, но и депполяризации, что находит отражение в ширине и форме терминальной части комплекса QRS – третья стадия ишемии [59].

Искажение терминальной части QRS связывают с замедлением проведения импульса в волокнах Пуркинье [85]. Поскольку структуры волокон Пуркинье менее восприимчивы к ишемии, чем сократительный миокард, то ЭКГ-изменения, соответствующие третьей градации, чаще всего свидетельствуют о выраженной и длительной ишемии. И наоборот, отсутствие искажений формы терминальной части QRS несмотря на значительное время с момента появления симптомов, указывает на присутствие фактора, предохраняющего миокард от повреждения – наличие неполной окклюзии, коллатерального кровотока, либо прекондиционирования миокарда [59].

Изменения терминальной части QRS включают нарастание амплитуды зубца R в отведениях с терминальным зубцом R (qR-конфигурации) и исчезновение терминального зубца S в отведениях с терминальным зубцом S (Rs-конфигурации). Поскольку нарастание амплитуды R зубца можно адекватно оценить только при проведении непрерывного мониторинга ЭКГ в 12 отведениях, то для отведений qR-конфигурации был предложен дополнительный критерий – отношение позиции точки J сегмента ST к амплитуде зубца R.

Соотношение $J/R < 0,5$ свидетельствует об ишемии, соответствующе 2-ой градации, $J/R \geq 0,5$ - третьей. Таким образом, признаками ишемии 3-ей градации являются исчезновение терминального зубца S в отведениях с терминальным зубцом S (Rs- конфигурации) и соотношение $J/R \geq 0,5$ в отведениях с терминальным зубцом R (qR-конфигурации). Примеры электрокардиограмм пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией ST, иллюстрирующие стадии ишемии по Бирнбауму-Скларовскому, приведены на рисунках 1.11-1.14.

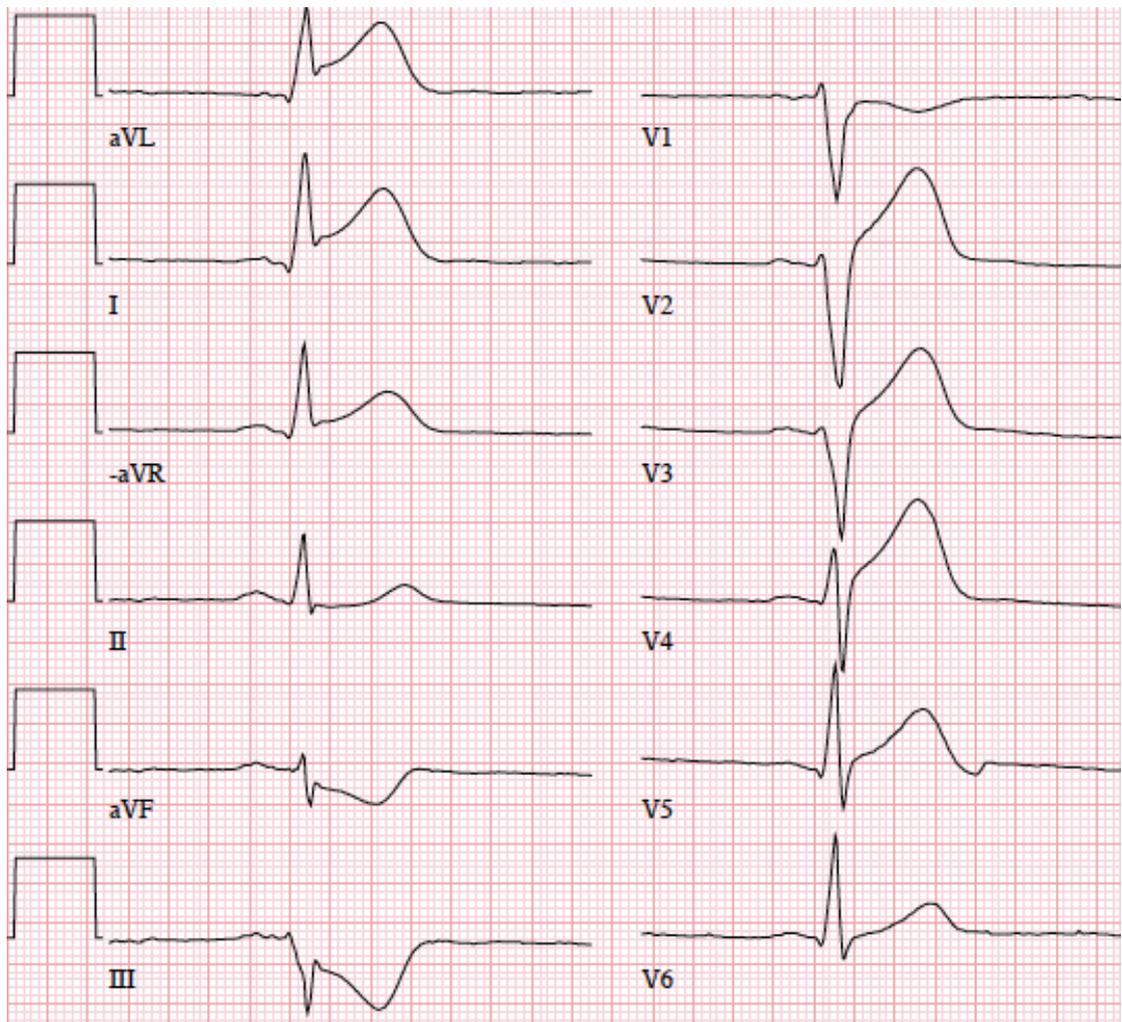


Рисунок 1.11- ЭКГ пациента с ОИМ передне-боковой локализации и второй градацией ишемии. Примечание: элевация ST в отведениях I, aVL, V₂-V₄. Сохранены волны S в отведениях V₂-V₄ (в отведениях Rs- конфигурации - с терминальным зубцом S). В отведениях I, aVL (qR-конфигурации) $J/R < 0,5$

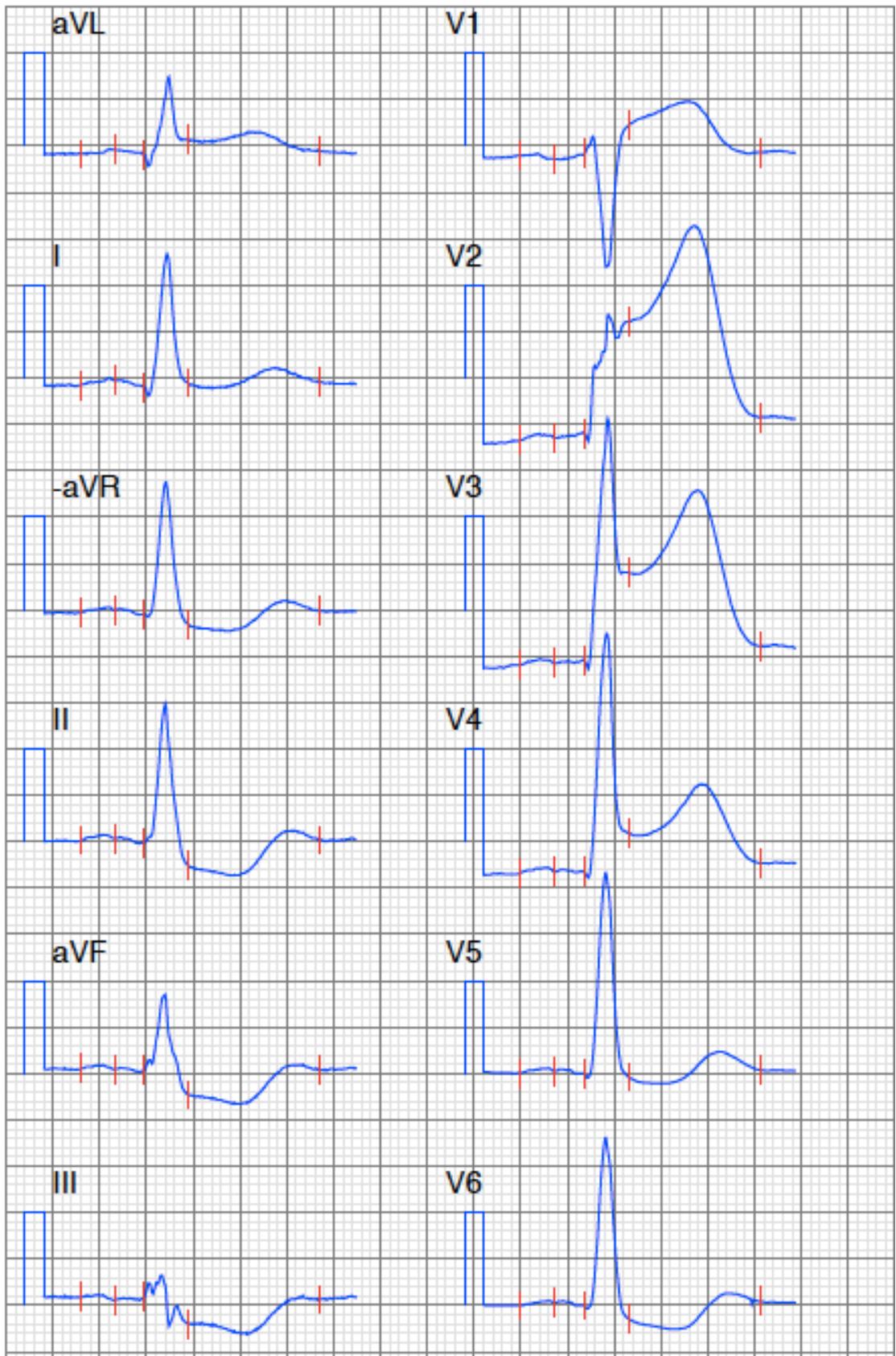


Рисунок 1.12 – ЭКГ пациента с ОИМ передней локализации и третьей градацией ишемии по Скларовскому-Бирнбауму. Примечание: элевация ST в отведениях V₁-V₄. В отведениях V₂-V₄ (отведения с rS-конфигурацией) S-зубцы отсутствуют



Рисунок 1.13 – ЭКГ пациента с ОИМ нижней локализации, вторая градация ишемии по Бирнбауму. Примечание: соотношение $J/R < 0.5$ in II, III, aVF

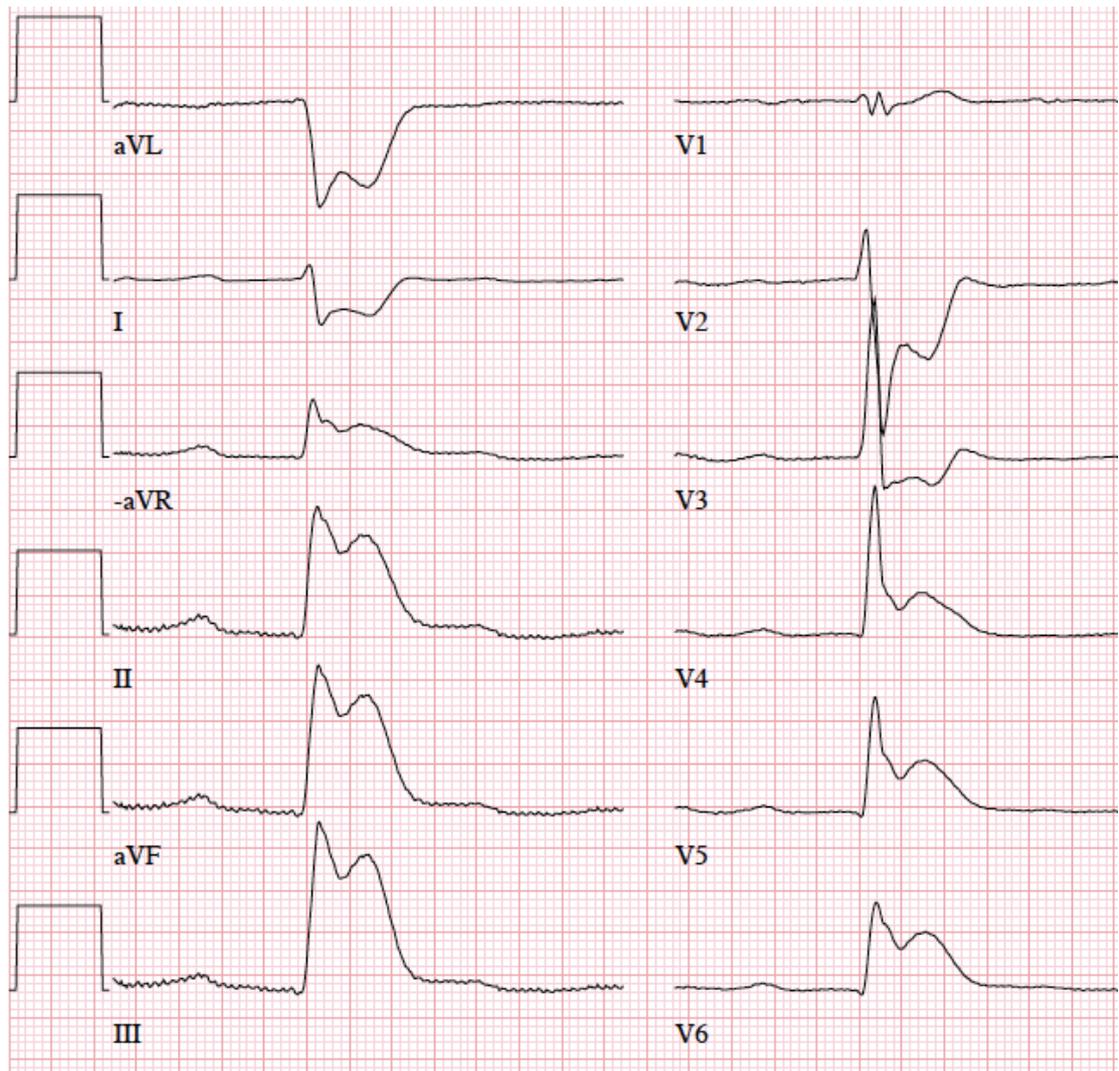


Рисунок 1.14 – ЭКГ пациента с ОИМ ниже-боковой локализации, третья градация ишемии. Элевация ST в отведениях II, III, avF, V₄-V₆. В отведениях II, avF, III J/R>0.5

Показано, что пациенты с деформацией терминальной части QRS комплекса до реперфузии имеют более выраженные нарушения сократимости миокарда и более низкую фракцию выброса после реперфузии [57], более распространенную зону некроза [55, 199], меньший объем спасенного миокарда [56, 228]. Показано, что расширение терминальной части QRS комплекса обладает большей предсказательной ценностью в отношении финальной площади некроза, чем степень элевации ST [56]. При МРТ сердца сегменты, соответствующие ЭКГ-отведениям с деформацией терминальной части QRS-комплекса, имеют наибольший захват гадолиния [199]. Однако, имеющиеся в

литературе данные об ассоциации терминальной деформации QRS с размером зоны риска до реперфузии противоречивы [54, 58, 263, 281, 291].

При дальнейшем прогрессировании ишемического повреждения снижается амплитуда R-зубцов, появляются патологические Q-зубцы, формируются отрицательные T-волны. Эти критерии учитываются при оценке стадии ишемии по шкале Андерсона-Вилкинса [284]. Для определения стадии ишемии по Андерсону-Вилкинсу в каждом из отведений с прямыми признаками инфаркта оценивается наличие или отсутствие элевации ST, присутствие патологических волн Q в соответствии со шкалой Сельвестра (Таблица 1.3) и характеристики зубца T (Таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Характеристики зубца T по классификации Андерсона-Вилкинса

Характеристика T	Отведения	Амплитуда T
Высокие T	V2-V4	$\geq 0,1$ мВ
	V5	$\geq 0,75$ мВ
	I, II, aVF, V1, V6	$\geq 0,5$ мВ
	aVL, III	$\geq 0,25$ мВ
Положительные T	$>0,05$ мВ, но не удовлетворяющие критериям остроконечных T	
Низкоамплитудные T	$<0,05$ мВ, положительные или отрицательные	
Двухфазные T	начальная часть T положительная (не менее 50% от продолжительности T зубца), терминальная – отрицательная $>0,05$ мВ	
Отрицательные T	более половины от продолжительности зубца T отрицательная $>0,05$ мВ	

После оценки каждого из вышеупомянутых параметров определяется стадия ишемии в каждом из отведений с прямыми признаками инфаркта (Таблица 1.5). Далее общий показатель в баллах по шкале Андерсона-Вилкинса рассчитывается по следующей формуле:

$$4*(n_{1A+})+3*(n_{1B+})+2*(n_{2A})+1*(n_{2B})/n_{1A+} + n_{1B+} + n_{2A} + n_{2B}$$

, где n – количество отведений, соответствующих данной градации.

Таблица 1.5 - Шкала Андерсона-Вилкинса

Стадия	Элевация ST	Зубец T	Патологический Q
1A	+/-	Высокий T	-
1B	+	Положительный T	-
2A	+/-	Высокий T	+
2B	+	Положительный T	+
3	+	Двухфазный T/Низкоамплитудный T	+
4	+	Отрицательный T	+
неизвестно	+	Двухфазный T/Низкоамплитудный T/ Отрицательный T	-

Новые методики анализа процессов деполяризации при ишемии миокарда

Как уже упоминалось, по мере прогрессирования ишемии ЭКГ изменения начинают затрагивать не только процессы реполяризации, но и деполяризации [59, 266]. Эти изменения включают не только формирование патологических волн Q, как отражение формирующейся зоны некроза, но и другие, потенциально обратимые изменения ширины и морфологии комплекса QRS [247]. При острой ишемии миокарда ввиду наличия выраженной элевации ST, определение ширины QRS-комплекса зачастую становится неочевидным не только при

автоматическом, но даже при мануальном анализе, поскольку разграничить окончание уширенного и деформированного комплекса QRS и начало сегмента ST не всегда просто. Именно поэтому актуальной является разработка новых методов оценки изменения процессов деполяризации.

В 2008 году группой P.Laguna предложена методика анализа наклона восходящего колена R-волны (US – upward slope) и нисходящего колена R-зубца (DS – downward slope) [215]. Наклон восходящего колена R-зубца определялся между зубцами Q и R, а наклон нисходящего колена R-зубца между зубцами R и S. В исследовании с продленной окклюзией коронарной артерии в ходе элективного ЧКВ (STAFF III) показатель склона нисходящего колена R-волны демонстрировал динамические изменения и коррелировал с выраженностью ишемии миокарда по данным сцинтиграфии миокарда [216].

Еще одним возможным подходом к оценке изменений деполяризации является оценка углов QRS-комплекса (рисунок 1.15) [213].

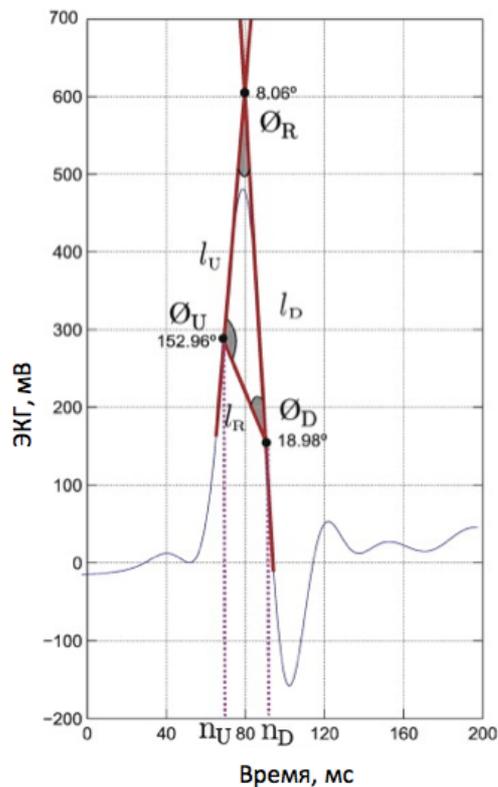


Рисунок 1.15 – Схематичное изображение определения углов в комплексе QRS.

Примечание: \varnothing_R - угол R-зубца; \varnothing_U – угол восходящего колена зубца R; \varnothing_D – угол нисходящего колена зубца R

Результаты пилотного исследования на материале STAFF III продемонстрировали, что величины углов QRS комплекса достаточно стабильны вне ишемии, являются чувствительными маркерами изменений QRS на фоне развивающейся ишемии, а угол зубца R, являющийся суррогатным маркером ширины QRS коррелирует с выраженностью и распространенностью ишемии миокарда [213].

Альтернация волны T

Альтернация волны T - это периодические изменения формы, полярности, длительности и амплитуды волны T от комплекса к комплексу, возникающие вследствие колебаний продолжительности потенциала действия на уровне кардиомиоцитов и отражающее пространственную и временную гетерогенность процессов реполяризации [269].

Альтернация волны T ассоциируется с риском жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у различных категорий пациентов, в частности перенесших инфаркт миокарда [114, 131, 132, 269]. У перенесших ОИМ пациентов показана отрицательная корреляция альтернации T и фракции выброса [230]. Предполагается, что значительное снижение глобальной систолической функции и регистрация альтернации T обусловлено наличием распространенной зоны некроза миокарда [230]. До настоящего момента ассоциация variability процессов реполяризации с размером зоны некроза миокарда исследовалась только в одном экспериментальном исследовании на модели подострого инфаркта миокарда, не выявившем корреляции между изучаемыми параметрами [101]. Как уже обсуждалось выше, размер зоны некроза является одним из основных факторов, влияющих на прогноз пациентов с ОИМ [70, 108], однако ассоциация выраженности альтернации T с размером зоны некроза на настоящий момент остается неизученной.

ЭКГ в оценке периода реперфузии

ЭКГ является не только методом, определяющим показания к проведению реперфузионной терапии, но применяется также для оценки ее эффективности. Реперфузионная терапия считается эффективной в том случае, если снижение сегмента ST через 90 и 180 минут составляет 50% и более по сравнению с исходным [29, 241]. Предложена и другая градация степени снижения ST на фоне реперфузионной терапии: снижение считают полным, если оно составляет 70% и более; неполным, если оно находится в диапазоне $\geq 30\%$, но менее 70%; а при снижении менее чем на 30% говорят об отсутствии снижения ST [229].

Известно, что степень восстановления ST на фоне реперфузионной терапии является одним из основных факторов, влияющих на прогноз [83, 229]. Так, по данным Schroder K., 30-дневная летальность составила лишь 2,9% в группе пациентов с полным восстановлением ST, 5,8% - в группе с неполным восстановлением ST и 10,2% - в группе с отсутствием снижения ST; 90-дневная летальность: 4,8%, 8,1% и 11,1% - соответственно [229]. Аналогичные закономерности прослеживались и по данным Cura F.A.: 30 дневная летальность составила 2,0%, 5,2% и 5,5% соответственно, а наиболее высокой - 8,1% - оказалась в группе с усугублением степени элевации ST на фоне реперфузионной терапии [83].

Показано, что степень восстановления ST коррелирует со степенью достижения проходимости инфаркт-связанной артерии. Так, в исследовании НIT-4 в группе пациентов с полным восстановлением ST частота достижения кровотока градации TIMI III в инфаркт-связанной артерии составила 69%, в то время как в группе пациентов с отсутствием снижения ST - лишь 16% [162].

Сходные данные получены и на материале исследования TIMI 14 (рисунок 1.16). При анализе результатов TIMI 14 обращает внимание, что в группе пациентов с отсутствием снижения элевации ST на фоне реперфузионной терапии 44% имели проходимые коронарные артерии на эпикардальном уровне с кровотоком, соответствующим градации TIMI III.

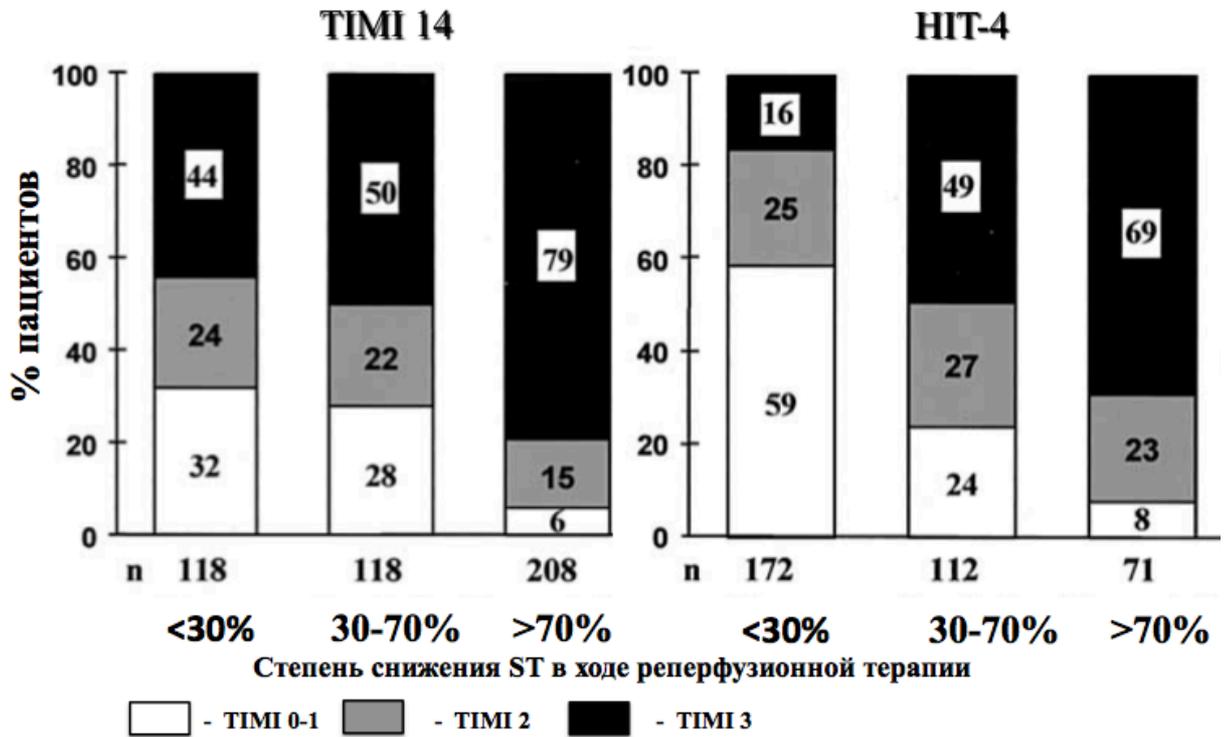


Рисунок 1.16 – Зависимость степени снижения ST в ходе реперфузионной терапии от степени восстановления коронарного кровотока, % [162]

Таким образом, в целом степень снижения ST коррелирует с частотой достижения проходимости инфаркт-связанной артерии и может использоваться в качестве косвенного метода оценки эффективности реперфузии. Даже при доступности ангиографического контроля ЭКГ оценка эффективности реперфузии обладает самостоятельной ценностью [233], и, в частности, позволяет выявить отсутствие восстановления перфузии на тканевом уровне при проходимых эпикардиальных артериях. «Слабым местом» в оценке эффективности реперфузионной терапии по ЭКГ-критериям является достаточно длительное время, необходимое для принятия решения. Необходим поиск новых диагностических маркеров, способных сократить время оценки эффективности реперфузионной терапии и ускорить принятие важных стратегических решений, направленных на ограничение зоны повреждения миокарда.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Дизайн 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.

2.1.1 Экспериментальная часть работы

Экспериментальная часть исследования была проведена на базе Биомедицинского Центра Лундского Университета, Лунд, Швеция. В качестве экспериментальной модели была выбрана свиная модель инфаркта миокарда. Исследование было проведено в соответствии с Руководством по Работе с экспериментальными животными Национального Института Здоровья США (National Institute of Health, USA, publication No.85-23, revised 1996) и одобрено Локальным Этическим Комитетом по исследованиям на лабораторных животных, г.Лунд, Швеция.

Экспериментальная модель

Для эксперимента отбирались здоровые свиньи обоих полов весом 40-50 кг. С вечера предшествовавшего эксперименту дня животных не кормили, но обеспечивали свободный доступ к воде. Утром за 30 минут с целью премедикации внутримышечно вводили Кетамин (Intervet, Danderyd, Sweden; 100мг/мл, 1,5 мл/10 кг) и Ромпан (Xylazin, Bayer AG, Leverkusen, Germany; 20 мг/мл). Для индукции анестезии применялся тиопентал (Abbot, Stockholm, Sweden) в дозе 12,5 мг/кг. Далее животных интубировали и проводили искусственную вентиляцию легких смесью закиси азота (70%) и кислорода (30%) с использованием аппарата

ИВЛ Siemens-Elementa 900В (рисунок 2.1). Целевым уровнем газового состава крови было поддержание нормокапнии (PCO_2 5,0-6,0 кПа). Анализ газового состава артериальной крови выполнялся до индукции ишемии и инфаркта, во время реперфузии и через 1 час после реперфузии. На этапе поддержания анестезии тиопентал вводился небольшими болюсными дозами. С целью аналгезии использовали медленную инфузию фентанила (Pharmalink AB, Stockholm, Sweden) разведенного на глюкозе 25мг/мл с начальной скоростью 2мл/мин, а в дальнейшем титруя по потребности животного.

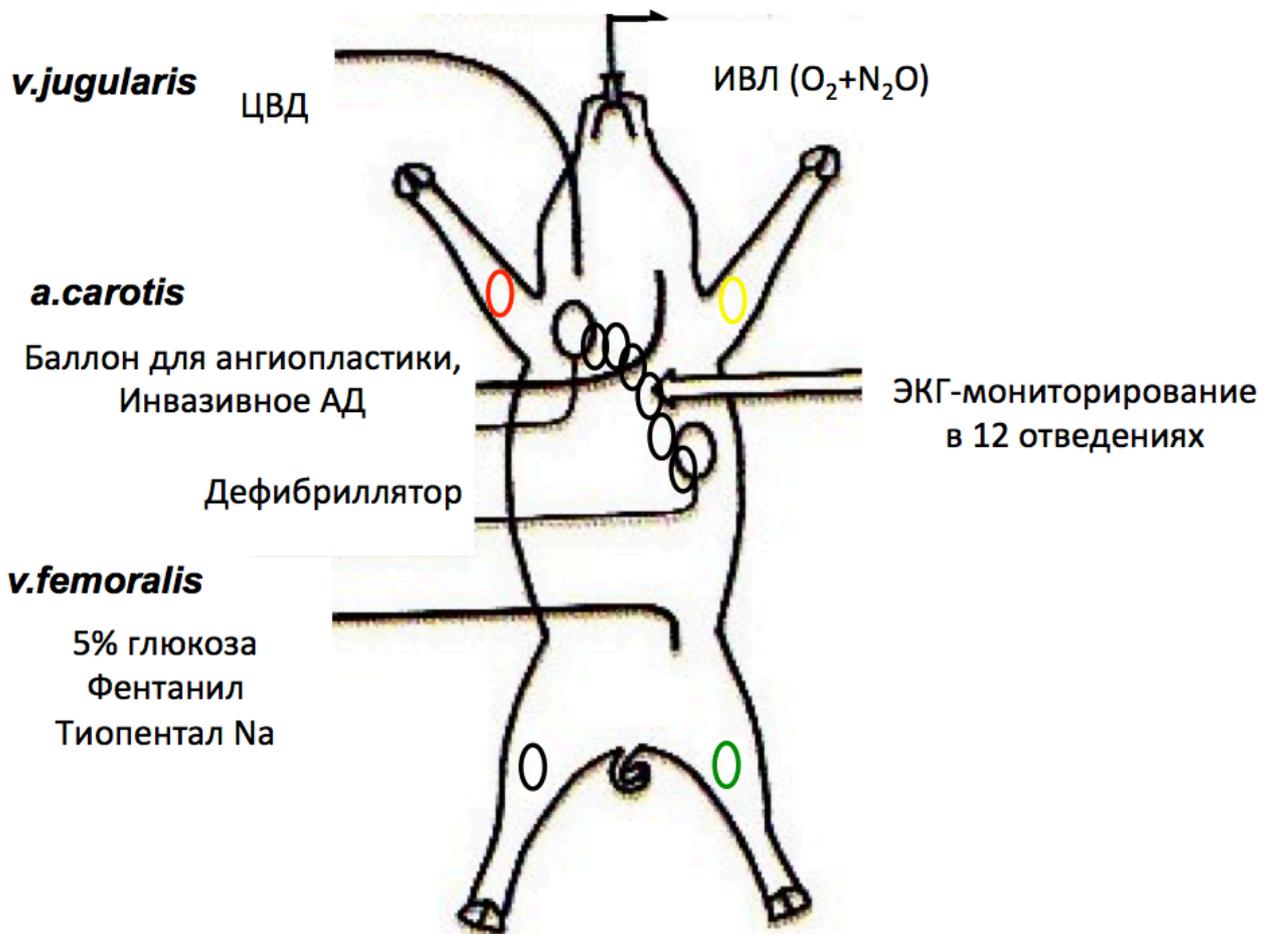


Рисунок 2.1- Схематичное изображение экспериментальной модели

Перед началом катетеризации животным внутривенно вводился гепарин 200 ЕД/кг. Проводник (Boston Scientific Scimed) вводился через хирургически выделенную левую сонную артерию в левую коронарную артерию и далее в переднюю межжелудочковую коронарную артерию (ПМЖВ). Баллон для ангиопластики Maverick 3,0-3,5×15мм позиционировался в средней трети ПМЖВ

непосредственно после отхождения первой диагональной ветви. Все рентгеноэндоваскулярные процедуры проводились на оборудовании Shimadzu Corporation (Kyoto, Japan) (Рисунок 2.2).

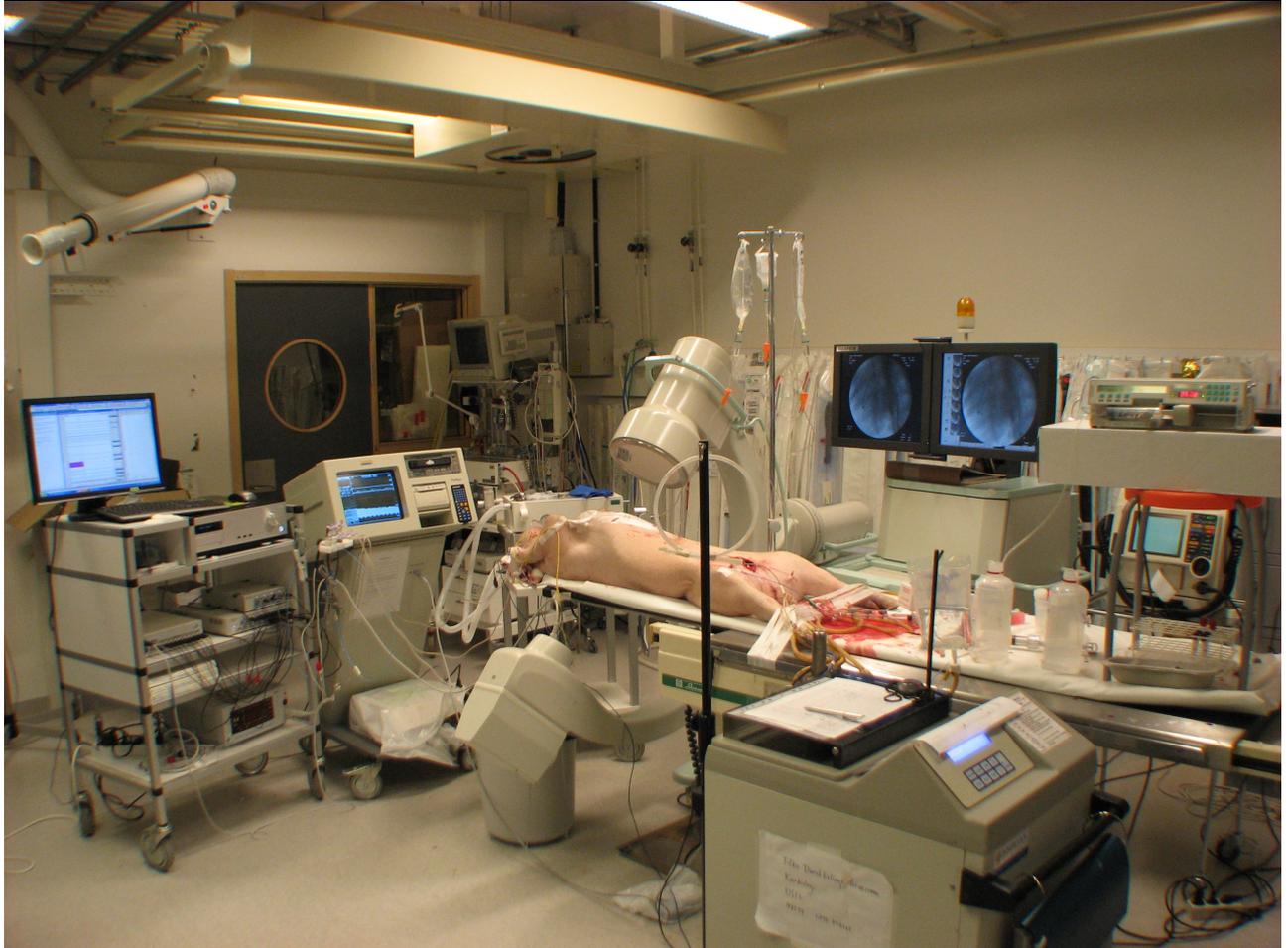


Рисунок 2.2 – Общий вид лаборатории в ходе эксперимента

Артериальное давление измерялось при помощи датчика (ADInstruments Inc, Colorado Springs, CO), введенного во внутреннюю сонную артерию. Центральное венозное давление определялось при помощи датчика (ADInstruments Inc, Colorado Springs, CO), введенного в яремную вену. Температура животного измерялась при помощи температурного датчика TYCO (Healthcare Norden AB, Solna, Sweden), установленного в дистальной части пищевода. Через хирургически выделенную бедренную вену 10.7 F Celsius Control Катетер (Innercool Therapies Inc, San Diego, Ca) вводился в нижнюю полую вену таким образом, чтобы конец катетера находился на уровне диафрагмы. Катетер

соединялся с системой Celsius Control, и система поддерживала в ходе всего эксперимента нормальную для животного температуру – 38,0°C.

Протокол эксперимента

Протокол эксперимента схематично изображен на рисунке 2.3. Мониторирование ЭКГ в 12 отведениях при помощи кардиорегистраторов «Кардиотехника 04-8м» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия) начинали до индукции ишемии и продолжали в течение всего эксперимента.

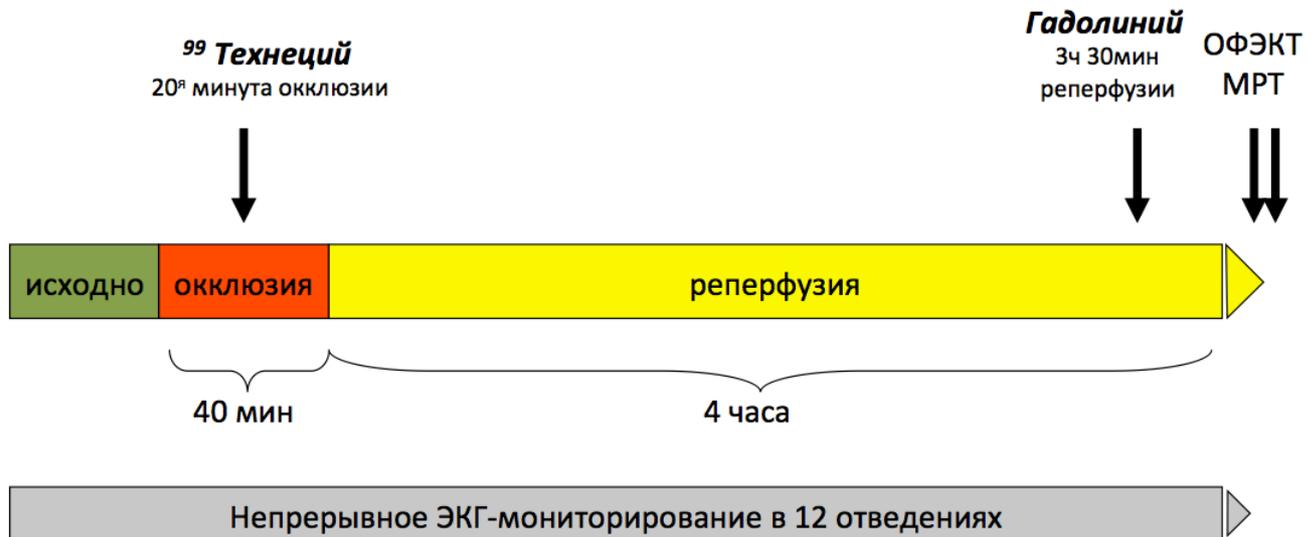


Рисунок 2.3- Протокол эксперимента

Ишемию индуцировали после введения животных в наркоз путем раздувания баллона для ангиопластики, установленного в средней части передней межжелудочковой артерии. Непосредственно после раздувания баллона проводилась контрольная ангиография для верификации полной окклюзии и отсутствия кровотока. Длительность окклюзии составляла 40 минут. Через 40 минут, после предварительной повторной ангиографии, которую проводили чтобы убедиться в правильном положении баллона и сохранении полной

окклюзии, баллон сдували. Проводили повторную ангиографию, чтобы оценить степень восстановления кровотока. Длительность наблюдения за животными в периоде реперфузии составляла 4 часа.

Для оценки зоны риска на 20-й минуте окклюзии животным внутривенно вводили ^{99}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) и МРТ. Зону риска оценивали при ОФЭКТ, финальную площадь некроза - посредством МРТ.

В общей сложности, 4 серии экспериментов, проведенных по единому протоколу в 2010-2011 гг, включили 38 экспериментальных животных. Одно экспериментальное животное погибло в периоде окклюзии вследствие тромбоза основного ствола левой коронарной артерии, большой зоны инфаркта и необратимого падения гемодинамики. Еще три экспериментальных животных погибли в периоде реперфузии от рецидивирующей фибрилляции желудочков, несмотря на повторные попытки дефибрилляции, с последующим переходом в электро-механическую диссоциацию или асистолию. Визуализационные методики применялись у животных трех экспериментальных серий – в общей сложности зона риска и финальная площадь некроза была оценена у 18 экспериментальных животных.

2.1.2 Клиническое проспективное исследование

Клиническое проспективное исследование было проведено на базе Федерального Медицинского Исследовательского Центра им В.А. Алмазова. В исследование включались пациенты ОКС с элевацией ST, госпитализированные в клиники Центра. Всем пациентам, включенным в этот фрагмент работы, с

момента поступления в клинику и в течение всех первых суток, в том числе во время проведения реперфузионной терапии, проводилось непрерывное 12-канальное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях.

Диагноз острого коронарного синдрома с элевацией ST устанавливался на основании общепринятых клинических и электрокардиографических критериев: наличие вновь возникшей или предположительно новой элевации ST более 100 мкВ в двух смежных отведениях из V₄-V₆, II, III, AVF и более 200 мкВ (более 250 для мужчин моложе 40 лет) в отведениях V₁-V₃ при наличии затяжного приступа ангинозных болей [255]. Больные с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) в исследование не включались. В дальнейшем диагноз острого инфаркта миокарда был верифицирован с учетом лабораторных данных (повышение уровня тропонина выше референсного интервала), данных визуализирующих методик (выявление нарушений локальной сократимости по данным эхокардиографии) и данных коронароангиографии (выявление признаков интракоронарного тромбоза).

Реперфузионная терапия проводилась при отсутствии противопоказаний всем пациентам. Пациентам, госпитализированным в период с 2007 по 2009 год, проводилась тромболитическая терапия, пациентам, госпитализированным в период с 2010 по 2011 год - первичная ангиопластика со стентированием. Тромболитическая терапия проводилась при отсутствии противопоказаний всем пациентам, доставленным в первые 6 часов от развития симптомов; вводился препарат Пууролаза (Проурокиназа, «Техноген», ПМБП РК НПК, Москва) 2000000 МЕ внутривенно болюсно и 4000000-6000000 МЕ внутривенно-капельно в течение 60 минут. В связи с отсутствием круглосуточной доступности рентгенэндоваскулярной хирургии (РЭХ) в тот период времени, коронароангиография проводилась у этой группы пациентов отсроченно по следующим показаниям: рецидивирование болевого синдрома, развитие ранней постинфарктной стенокардии. Начиная с 2010 года, в связи с доступностью рентгенэндоваскулярной лаборатории, всем госпитализированным пациентам проводилась коронароангиография и первичная ангиопластика инфаркт-

связанной артерии. При наличии гемодинамически значимых стенозов в других бассейнах, определялись показания ко второму, отсроченному, этапу реваскуляризации миокарда.

Все пациенты получали стандартную антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, терапию В-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и статинами.

После выписки из стационара всем пациентам предлагалось наблюдение в диспансерной группе, подразумевавшее визиты в клинику - на первом году 1 раз в 3 месяца - через 3, 6, 9, 12 после инфаркта, а в дальнейшем – 1 раз в 6 месяцев (рисунок 2.4).

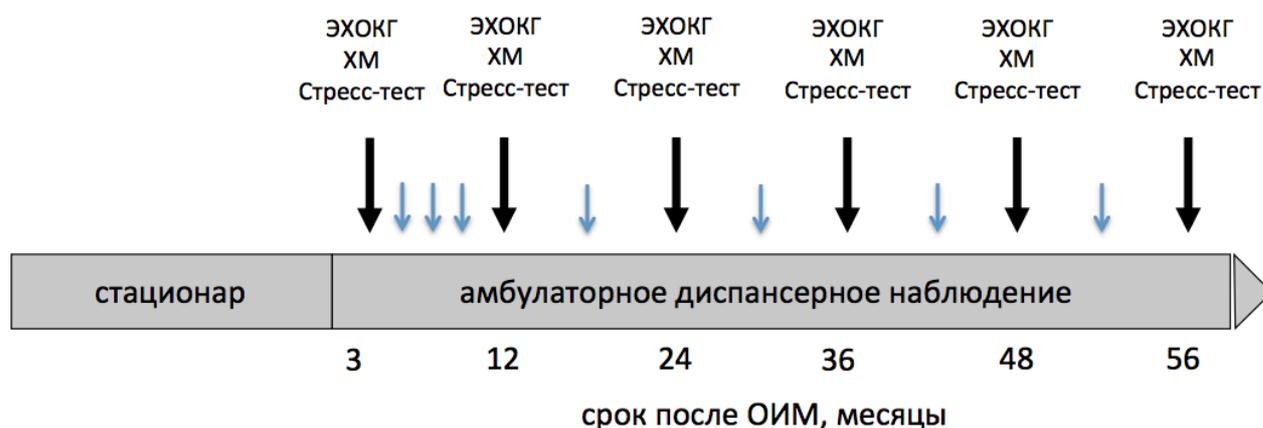


Рисунок 2.4 – Протокол проспективного диспансерного наблюдения

При каждом визите в клинику проводилось общеклиническое обследование и регистрация ЭКГ. Лабораторные показатели оценивались на визитах через 3 и 12 месяцев и в дальнейшем 1 раз в 6 месяцев. На визитах через 3 и 12 месяцев после ОИМ и в дальнейшем ежегодно инструментальные обследования проводились в полном объеме, включая ЭХОКГ, суточное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях, нагрузочный тест (тредмил-тест или стресс-ЭХОКГ). По совокупности клиничко-инструментальных данных обследования при необходимости определялись показания к реваскуляризации миокарда.

Клинические характеристики пациентов приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Клинические характеристики пациентов, включенных в проспективное исследование

Характеристики	Группа СТЛ, n=70	Группа ЧКВ, n=70	p
Возраст, лет	55±12	56±13	p=0,72
Пол, мужчины	77%	83%	p=0,41
Индекс массы тела, кг/м ²	28±4	28±4	p=0,82
ХИБС в анамнезе	33%	33%	p=1,00
ОИМ в анамнезе	10%	13%	p=0,76
ЧКВ в анамнезе	3,8%	2,5%	p=0,78
Дестабилизация течения ИБС, предшествующая ОИМ	23%	23%	p=1,00
ГБ в анамнезе	61%	77%	p=0,11
Сахарный диабет	16,2%	7%	p=0,24
Локализация, нижний ОИМ	54%	46%	p=0,38
Время от развития симптомов до реперфузионной терапии, мин	256±150	299±156	p=0,16
АД систолическое при поступлении, мм рт ст	136±26	139±29	p=0,55
СН >I фкл по Киллипу	51%	65%	p=0,40
ФВ по данным ЭХОКГ, %	50±9	51±8	p=0,79

В общей сложности, в проспективное исследование было включено 158 человек в возрасте 56,1±1,0 лет, из них 80,3% мужчины. В период с 2007 по 2009 год включено 88 человек, 70 из них проведена системная тромболитическая

терапия, 18 не получили тромболитической терапии в связи с имевшимися противопоказаниями (высокое АД, реанимационные мероприятия по поводу ФЖ на догоспитальном этапе, ишемический инсульт в течение предшествующих 6 месяцев или геморрагический инсульт). В 2010-2011 гг в исследование включено 70 пациентов, которым проведена первичная ангиопластика.

Группы достоверно не отличались по возрасту, полу, антропометрическим характеристикам, анамнезу ИБС и наличию сопутствующей патологии. Группы пациентов не отличались также по локализации инфаркта миокарда – доля инфарктов нижней локализации составила 46-55%, и времени от возникновения симптомов до начала реперфузионной терапии – в среднем 4-5 часов. Пациенты, включенные в исследование, имели незначительное снижение глобальной систолической функции - фракция выброса по данным ЭХОКГ составила около 50%. Отсутствовали пациенты со значительным снижением сократительной способности и фракций выброса менее 30%. Доля пациентов с симптомами сердечной недостаточности также достоверно не различались между группами.

2.1.3 Клиническое ретроспективное исследование

Клиническая ретроспективная часть работы была выполнена на базе Лундского Университета, Лунд, Швеция. Популяция для ретроспективного исследования была отобрана с использованием Шведского Национального Регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions). Детальная информация о Регистре доступна на сайте www.riks-hia.se. Регистр содержит информацию о случаях госпитализации для оказания неотложной кардиологической помощи на территории всей Швеции, на базе материала Регистра опубликовано множество исследований, в том числе посвященных оценке долговременного прогноза [181, 242, 244].

С использованием Регистра RIKS-HIA были отобраны и включены в исследование все пациенты, последовательно госпитализированные в клинику Лундского Университета с острым инфарктом миокарда с элевацией ST в течение

трехлетнего периода: с 1 января 2007 года по 31 декабря 2009 года. Для тех пациентов, которые в течение вышеуказанного трехлетнего периода были госпитализированы более одного раза в связи с повторными инфарктами миокарда, рассматривалось только первое поступление в клинику.

Информация о наличии сердечно-легочной реанимации или дефибрилляции во время госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда с элевацией ST была получена из регистра RIKS-HIA. Для того, чтобы уточнить причину остановки сердца и проведения сердечно-легочной реанимации, были изучены истории болезни пациентов, электрокардиограммы, записи телеметрии. Таким образом, все случаи ФЖ/ЖТ были тщательно верифицированы. Из историй болезни была получена информация о времени развития ФЖ/ЖТ в связи со временем развития симптомов инфаркта и временем открытия инфаркт-связанной артерии и клинической ситуации, которая предшествовала развитию ФЖ/ЖТ.

В группу больных с ФЖ вошли пациенты с фибрилляцией желудочков и желудочковой тахикардией, потребовавшей дефибрилляции, у которых эти жизнеопасные аритмии возникли в первые 48 часов от начала симптомов инфаркта. Случаи ФЖ/ЖТ, возникшие позже 48 часов от развития симптомов инфаркта, рассматривались как конечные точки исследования.

Случаи ФЖ/ЖТ, связанные с рецидивом ишемии, исключались из исследования. Так, один пациент был исключен из исследования в связи с фибрилляцией желудочков на фоне рецидива ОИМ, развившегося вследствие тромбоза стента.

Пациенты группы ФЖ были подразделены на три группы в зависимости от времени развития аритмий по отношению к открытию инфаркт-связанной артерии: (а) группа пациентов с ФЖ, возникшей до вмешательства на инфаркт-связанной артерии, включавшая как случаи ФЖ на догоспитальном этапе, так и после поступления в клинику; (б) группа пациентов с реперфузионными аритмиями – ФЖ/ЖТ, возникавшие в ретгенэндоваскулярной лаборатории после открытия артерии, (в) ФЖ/ЖТ, возникшие после ангиопластики со стентированием.

Клиническая информация и данные о прогнозе пациентов также были получены с использованием регистра RIKS-HIA. Пациенты, не охваченные шведской системой социального страхования (n=24), были исключены из исследования, поскольку для них оказалось невозможным проследить отдаленный прогноз.

Данные коронароангиографии были получены из Регистра SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register), обобщающего данные всех центров на территории Швеции, занимающихся чрескожными коронарными вмешательствами. Детальное описание регистра доступно в следующих публикациях [102, 243].

Информация об имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) для первичной и вторичной профилактики внезапной смерти была получена из госпитального регистра ИКД. Истории болезни пациентов, которым в течение первого года после ОИМ были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, были проанализированы для получения информации о возможных случаях срабатывания ИКД. Под адекватной ИКД-терапией подразумевали случаи шоков или антитахикардической стимуляции в отношении желудочковых аритмий.

Таким образом, в исследование, посвященное оценке встречаемости, предикторов и прогноза жизнеугрожающих желудочковых аритмий были включены 1718 пациентов. Средний возраст пациентов составил 66 ± 12 лет, 70% обследованных - мужчины. Популяция включала 61 пациента (3,5%), подвергшихся сердечно-легочной реанимации на догоспитальном этапе, 54 из которых были доставлены в клинику и в рентгенэндоваскулярную лабораторию на фоне продолжающегося закрытого массажа сердца с использованием аппарата для механической компрессии грудной клетки «Lucas», Jolife AB, Лунд, Швеция.

Конечными точками в исследовании были: внутригоспитальная смертность, смертность от всех причин в течение 1 года после перенесенного ОИМ, достижение комбинированной конечной точки, включающей смерть от любых причин и/или новый эпизод фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии и/или адекватная терапия кардиовертера-дефибриллятора.

Помимо проекта, посвященного исследованию предикторов и прогноза ФЖ в первые 48 часов от развития симптомов ОИМ с элевацией ST, на базе шведской популяции было проведено исследование, посвященное оценке предикторов реперфузионной ФЖ. В связи с относительно невысокой встречаемостью ФЖ во время реперфузии, для увеличения статистической мощности этого исследования, мы расширили объем выборки основной группы, дополнительно включив пациентов, перенесших ФЖ во время реперфузии также за период 2010-2012 гг. Таким образом, исследование включило всех пациентов, перенесших ФЖ в ходе реперфузии за период 2007-2012 гг. В качестве контрольной группы в данном фрагменте исследования были выбраны пациенты без жизнеугрожающих желудочковых аритмий, госпитализированные в 2007 году.

Помимо клинических и ангиографических характеристик, нами были проанализированы электрокардиограммы пациентов, содержащиеся в цифровом формате в базе данных GE Marquette MUSE system (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) и Infinity Mega Care ECG Management System (Dräger, Lübeck, Германия). Для каждого включенного в исследование пациента нас интересовала ЭКГ, зарегистрированная до развития коронарного эпизода (историческая ЭКГ) и ЭКГ, зарегистрированная перед ЧКВ (ЭКГ при поступлении). Если в базе содержались несколько ЭКГ, предшествующих данному ОИМ, выбирали наиболее позднюю по дате ЭКГ. В качестве ЭКГ при поступлении выбирали либо ЭКГ, зарегистрированную при поступлении в стационар, либо при отсутствии оной – ЭКГ, зарегистрированную на догоспитальном этапе. Если имелось несколько ЭКГ, зарегистрированных после развития симптомов, но до ЧКВ, то выбирали наиболее позднюю по времени.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Сбор анамнеза и общеклиническое обследование

При поступлении стационар у всех пациентов, включенных в проспективную часть исследования, проводился сбор анамнеза, включавшего подробную информацию о времени начала и длительности болевого синдрома, наличии предшествующей ИБС, функционального класса стенокардии, наличии инфарктов миокарда и коронарной реваскуляризации в анамнезе и наличия периода дестабилизации течения ИБС, предшествующей данному ОИМ с элевацией ST. Анализировалась медикаментозная терапия на момент поступления, наличие сопутствующей патологии.

При физикальном осмотре оценивались антропометрические характеристики, окраска и влажность кожных покровов, наличие акроцианоза, кровенаполнение яремных вен. Проводилось перкуторное определение границ сердца и подробная аускультация сердца, измерение артериального давления, аускультация легких.

По результатам клинико-инструментального обследования оценивался класс сердечной недостаточности (СН) в соответствии с классификацией Киллипа [150]:

Класс I – нет признаков СН;

Класс II – присутствуют признаки СН – выслушиваются влажные хрипы ниже угла лопатки, III тон сердца, при рентгенографическом обследовании отмечаются признаки венозной гипертензии в легких;

Класс III – выраженная СН – отек легких, влажные хрипы выше угла лопатки;

Класс IV – кардиогенный шок – систолическое АД 90 мм рт. ст. с признаками периферической вазоконстрикции (цианоз, бледность, потливость).

2.2.2 Лабораторное обследование

Всем пациентам при поступлении осуществлялся забор крови для выполнения клинического анализа крови, исследования основных биохимических показателей, включающих трансаминазы, креатинин, калий, фибриноген, с-реактивный белок. Кровь для оценки биомаркеров некроза миокарда (КФК МВ, тропонин) забиралась при поступлении и повторно через 6 часов.

В подгруппе из 28 пациентов, госпитализированных в 2008 году, проводилось количественное определение тропонина I в образцах крови, забранных до начала тромболитической терапии и каждый час на фоне ее проведения вплоть до 10-го часа. Тропонин I определяли на анализаторе «AxSYM» («Abbott», США).

2.2.3 Рентгенологическое обследование

Рентгеновское исследование грудной клетки проводилось в условиях отделения реанимации при помощи портативного аппарата АРМАН-1, (Россия), либо DIRA-RG, (DIRA, Германия) в первые сутки заболевания. Особое внимание при анализе рентгенограммы уделялось диагностике застоя в малом круге кровообращения.

2.2.4 Эхокардиография

Эхокардиографию выполняли на аппаратах Acuson Cypress (Siemens) и Vivid-7 (GE Healthcare), оснащенных матричными фазированными датчиками 3,5 МГц. Измерения размеров и объемов камер сердца проводилась в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [160]. Измерения проводились не менее, чем в трех последовательных циклах и затем усреднялись (рисунок 2.5).

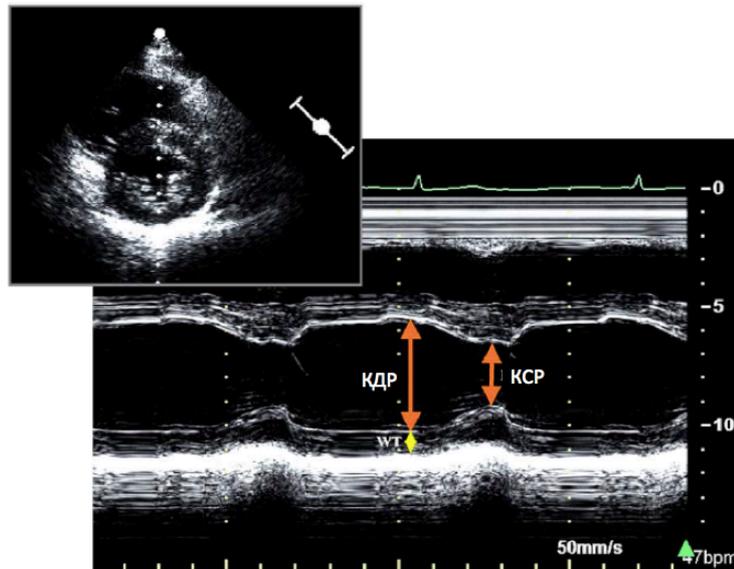


Рисунок 2.5 - Определение конечного диастолического размера и конечного систолического размера левого желудочка в М-режиме из парастерального сечения по короткой оси [160]

Конечный систолический объем (КСО ЛЖ), конечный диастолический объем диастолический (КДО ЛЖ) и фракцию выброса левого желудочка (ФВ) определяли, используя модифицированную формулу Симпсона из верхушечного четырех и двухкамерного сечений [36, 160] (рисунок 2.6).

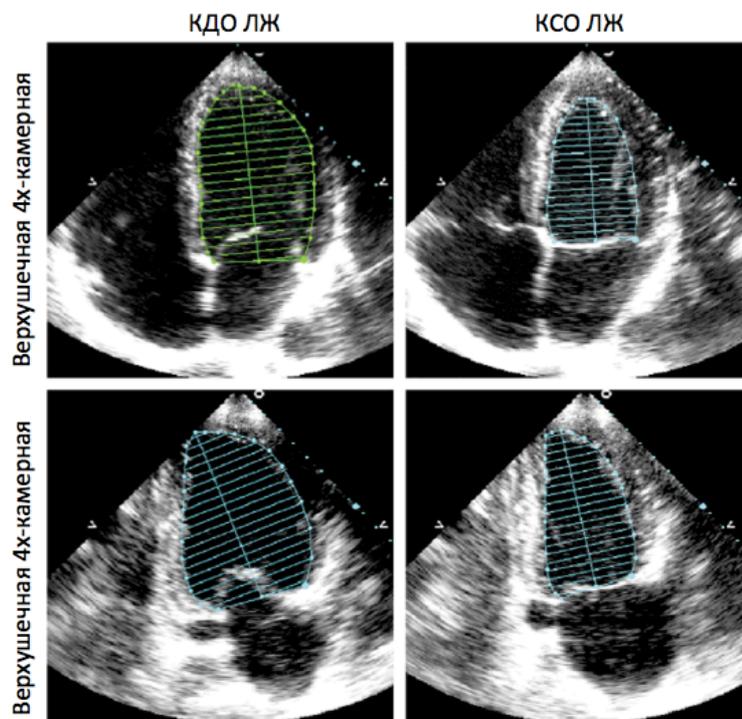


Рисунок 2.6 – Определение КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и ФВ из 4х-камерной и 2х-камерной верхушечной позиции [160]

Оценка нарушений локальной сократимости проводилась при двухкамерной эхокардиографии по сегментам ЛЖ [160]. Гипокинезию диагностировали в случае уменьшенного смещения сегмента к центру по сравнению с здоровым миокардом и/или утолщения от 10 до 30%; акинезию определяли как отсутствие смещения и/или утолщение $<10\%$; дискинезию – как смещение от центра или систолическое истончение.

Эхокардиографию проводили всем пациентам в 1-ые сутки инфаркта миокарда. Пациентам, находившимся на диспансерном наблюдении в ФМИЦ, ЭХОКГ проводили также через 3, 12, 24 и т.д. месяцев после перенесенного ОИМ. При выполнении ЭХОКГ на амбулаторном этапе рассчитывали степень увеличения КДО ЛЖ в процентах от исходного значения в 1/ые сутки ОИМ (Δ КДО ЛЖ, %).

2.2.5 Коронароангиография

Коронароангиографию проводили в отделении рентгеноэндоваскулярной хирургии на ангиографической установке Coroscor (Siemens, Германия).

Исследования проводилось в стандартных проекциях: для левой коронарной артерии – в правой косо́й (RAO 30°) с каудальной и краниальной ангуляцией и левой косо́й (LAO 60°) с каудальной и краниальной ангуляцией и левой боковой проекции; для правой коронарной артерии – левой косо́й (LAO 60°) прямой и с краниальной ангуляцией, правой косо́й прямой (RAO 30°). При проведении исследования оценивался тип коронарного кровоснабжения миокарда, степень атеросклеротического поражения коронарных артерий, состояние дистального русла, особенности коллатерального кровотока. Эпикардиальный кровоток оценивали по шкале TIMI [234].

В ФМИЦ им В.А.Алмазова в период 2010-2011 гг. коронароангиография и первичная ангиопластика проводилась всем пациентам сразу при поступлении. В более ранний период – с 2007 по 2009 гг. - экстренную коронарографию выполняли при продолжающемся или рецидивирующем, несмотря на

проводимую консервативную терапию, болевом синдроме, при гемодинамической нестабильности, наличии симптомов тяжелой сердечной недостаточности, развитии жизнеугрожающих желудочковых аритмий и в случае развития ранней постинфарктной стенокардии. В ходе проспективного наблюдения показания к коронарографии и реваскуляризации миокарда определяли на основании клинических (появление, возобновление или прогрессирование стенокардии) и инструментальных (документированная транзиторная стресс-индуцированная ишемия миокарда) данных.

2.2.6 Электрокардиография

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях регистрировалась всем обследуемым во время нахождения в стационаре на аппарате MAC 1200ST (GE Medical Systems). ЭКГ записывали в 12 стандартных отведениях со скоростью 50 мм/с. Помимо стандартных 12 отведений по показаниям записывали также дополнительные отведения V_{3R} , V_{4R} и V_7-V_9 .

При анализе ЭКГ при поступлении оценивали характер ритма, ЭКГ с ритмом желудочковой электрокардиостимуляции исключались из дальнейшего анализа. Далее оценивали продолжительность P-зубца и интервалов PR, QRS, QT, наличие блокад ножек: блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). ЭКГ с полной БПНПГ и полной БЛНПГ исключались из анализа процессов реполяризации. Интервал QTc рассчитывали по формуле Базетта [48].

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

При анализе ЭКГ определяли степень смещения сегмента ST в каждом из регистрируемых отведений, затем вычисляли суммарное смещение ST, как сумму элевации ST в отведениях с прямыми признаками инфаркта и реципрокной

депрессии ST. Рассчитывались уровень элевации ST в отведении с максимально выраженной элевацией ST и суммарное смещение ST по всем регистрируемым отведениям, включавшее как элевацию ST, так и реципрокную депрессию ST.

Оценивали наличие патологических зубцов Q, соотношение амплитуды R и S-зубцов, полярность и амплитуду зубцов T. Для оценки градации ишемии по Скларовскому-Бирнбауму учитывали наличие или отсутствие зубцов S в отведениях с rS-конфигурацией и определяли J/R-соотношение в отведениях с qR-конфигурацией [59]. Определяли также остроту ишемии по классификации Андерсона-Вилкинса [284] с учетом наличия или отсутствия патологических зубцов Q, полярности и амплитуды зубцов T.

При анализе исторических ЭКГ помимо стандартных критериев, 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 [167, 168].

После выписки из стационара на амбулаторном этапе регистрация ЭКГ осуществлялась на аппарате «Кардиотехника-ЭКГ-8» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия). ЭКГ регистрировали на каждом визите пациента в клинику.

2.2.7 Мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях

Непрерывное мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях начинали сразу после поступления пациента в стационар и продолжали в течение всех первых суток ОИМ с элевацией ST. Для мониторирования ЭКГ использовали кардиорегистраторы «Кардиотехника 04-8м» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия). Частота дискретизации сигнала составляла 1024 Гц. Использование рентген-негативного 10 электродного кабеля (Mac Lab, USA) позволяло проводить мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях в условиях рентгенооперационной, не создавая помех при визуализации коронарного русла. Расположение электродов соответствовало схеме Масон-Ликар [174], за исключением нейтрального

электрода, который накладывали в правой подмышечной области симметрично расположению электрода V_6 .

При анализе данных мониторинга для оценки изменений процессов реполяризации использовались только комплексы наджелудочкового происхождения. Комплексы QRS желудочкового происхождения и наджелудочковые комплексы с признаками внутрижелудочковой блокады исключались из анализа. Анализ морфологии комплексов QRS проводился автоматически с последующим мануальным контролем.

За изолинию принимался 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. Усреднение проводилось по 30 комплексам, однако комплексы QRS с большим отклонением от среднего исключались из анализа.

При анализе ЭКГ определяли степень смещения сегмента ST в каждом из регистрируемых отведений, затем вычисляли суммарное смещение ST, как сумму элевации ST в отведениях с прямыми признаками инфаркта и реципрокной депрессии ST. Рассчитывались уровень элевации ST в отведении с максимально выраженной элевацией ST и суммарное смещение ST по всем регистрируемым отведениям, включавшее как элевацию ST, так и реципрокную депрессию ST. Анализ динамики ST проводился по всем 12-ти стандартным отведениям. В периоде реперфузии оценивалось время до снижения ST на 50% и время до восстановления ST. Восстановление ST считалось полным в случае, если остаточная элевация ST составляла менее 100 мкВ в отведениях I, II, III, aVF, V_4 - V_6 и менее 200 мкВ в отведениях V_1 - V_3 , и этот достигнутый уровень ST сохранялся в течение всего последующего времени наблюдения [250].

При анализе распределения аритмий суточные профили строили не только в абсолютных, но и в нормированных значениях. Последнее было необходимо, чтобы анализировать распределение аритмий в целом по группе, нивелировав межиндивидуальные различия. У каждого пациента количество аритмий за каждую минуту мониторинга нормировалось на максимальное значение для

данного пациента за весь период мониторинга. На основании нормированных значений строили индивидуальные графики распределения аритмий для каждого конкретного пациента, принимая за точку отсчета времени время начала реперфузионной терапии. Далее получали и анализировали усредненные по группам профили.

Анализ ширины комплекса QRS

Анализ ширины QRS-комплексов проводился для записей непрерывного мониторинга ЭКГ, полученных в экспериментальном исследовании. Выделение QRS-комплексов производилось автоматически с последующим визуальным мануальным контролем. Границы QRS комплексов определялись при помощи преобразования Вейвлета, анализ проводился по всем прекардиальным отведениям [171]. Метки начала и конца QRS комплекса рассчитывались для каждого из отведений. Далее в качестве метки начала QRS комплекса из совокупности шести меток выбиралась самая ранняя, но отстоящая не более чем на стандартное отклонение (σ_1) от трех других меток. Аналогичным образом, за метку конца комплекса QRS принималась самая поздняя по времени метка, но отстоящая не более чем на стандартное отклонение (σ_2) от трех других меток в этой группе. Далее рассчитывалась ширина каждого QRS комплекса, как расстояние между метками начала и конца комплекса. Вычисления проводились для каждого экспериментального животного на всем протяжении периода окклюзии, а затем рассчитывались усредненные значения ширины QRS за каждые 10 секунд.

Для каждого экспериментального животного динамические изменения ширины QRS представлялись в графическом виде как функция времени (Рисунок 2.7). На следующем этапе анализировалась степень уширения QRS по всей записи в скользящем 3х-минутном окне, как разница последнего значения в данном окне к минимальной ширине QRS в данном окне (Δ ширины QRS-комплекса).

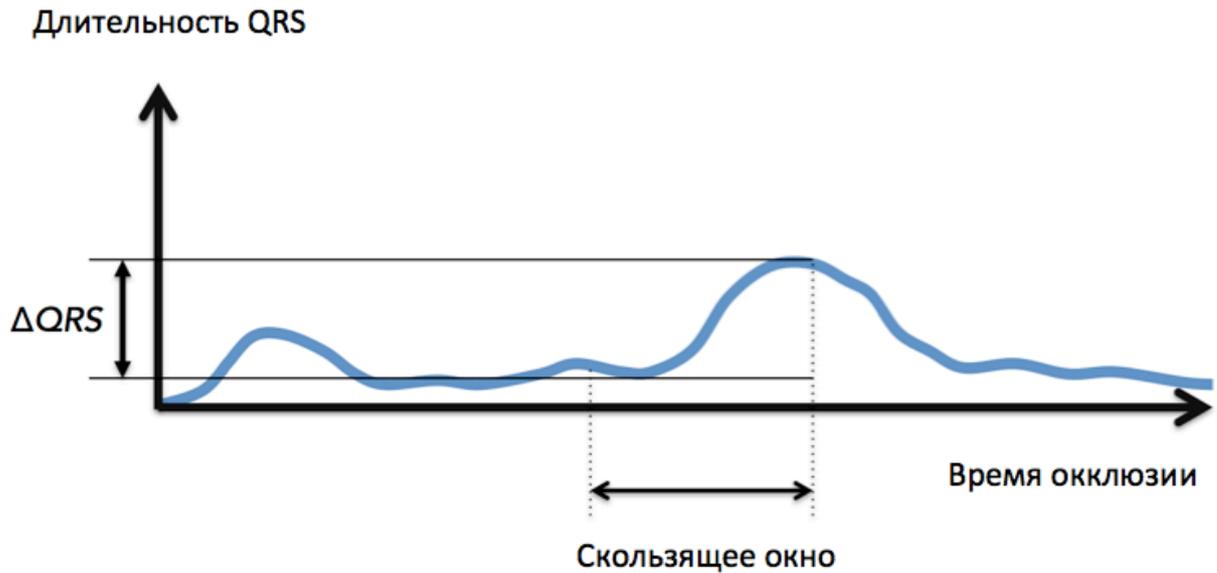


Рисунок 2.7 – Схема определения степени уширения комплекса QRS в скользящем окне в ходе периода коронарной окклюзии. Примечание: ΔQRS – изменение ширины QRS-комплекса

Анализ показателей наклона восходящего и нисходящего колена R-зубца

После определения границ комплексов с использованием преобразования Вейвлета [171], устранения дрейфа изолинии и мануального исключения артефактов и комплексов несинусового происхождения, для каждого синусового комплекса QRS были определены наклон восходящего колена R-зубца (upward slope, US) и наклон нисходящего колена R-зубца (downward slope, DS). Схема определения US и DS представлена на рисунке 2.8.

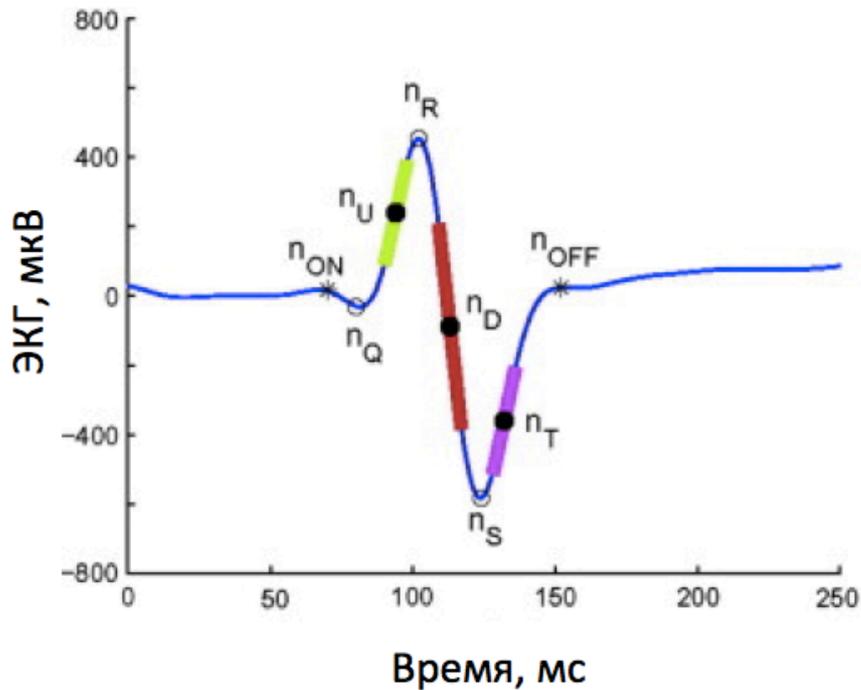


Рисунок 2.8 – схематичное изображение временных меток на комплексе QRS для расчета показателей наклона восходящего и нисходящего колена зубца R.

Примечание: n_{on} – метка начала комплекса; n_{off} – метка конца комплекса; n_R – метка пика R-зубца; n_Q – метка пика зубца Q; n_S – метка пика зубца S; объяснения в тексте

Первоначально определялся пик R-зубца (n_R), и в случае, если пик R-зубца определить было невозможно, комплекс исключался из анализа. Амплитуда R-зубца рассчитывалась относительно уровня PQ-интервала, взятого в качестве изолинии. Пики зубцов Q (n_Q) и S (n_S) определялись по наименьшей амплитуде сигнала во временных окнах длительностью 2 мс, для Q-зубца – в течение 2 мс от начала QRS-комплекса до пика R-зубца, для S-волны – в течение 2 мс после R-зубца, но до границы окончания QRS-комплекса. Временные точки n_U и n_D определялись по максимальному значению производной склонов между пиками R и Q зубцов и R и S зубцов соответственно [217]. В ходе периода окклюзии показатели усреднялись за каждые 10 секунд периода окклюзии.

Анализ альтернации волны Т

После автоматического выделения комплексов, их классификации и удаления артефактов в каждом комплексе синусового происхождения выделялся интервал длительностью 300 мс, соответствующий положению сегмента ST и зубца Т. Анализ альтернации зубца Т проводился в скользящем 32-битном окне с использованием техники анализа периодических компонентов (π СА) во множественных отведениях в комбинации с Laplacian Likelihood Ratio (LLR) методом [184].

Техника анализа периодических компонентов заключается в поиске такой комбинации исходных отведений, при которой увеличивается периодичность сигнала и уменьшается выраженность шума, поэтому этот метод позволяет выявить альтернацию зубца Т в трансформированных отведениях в тех случаях, когда в оригинальных отведениях она поглощена шумом [184]. С использованием техники анализа периодических компонентов 8 оригинальных отведений (V1-V6, I, II) были трансформированы в 8 трансформированных отведений (Т1-Т8). Далее с использованием LLR-метода была выявлена и вычислена амплитуда альтернации Т в трансформированных отведениях [172].

Если альтернация волны Т присутствовала хотя бы в одном из трансформированных отведений, то считали, что альтернация имеет место в данном 32-битном сегменте. Для избежания ложно-положительной детекции слишком короткие участки (менее 64 бит) исключались из анализа. Чтобы рассчитать амплитуду Т в стандартных отведениях, применяли обратное π СА-преобразование.

2.2.8 Нагрузочные пробы

Нагрузочные пробы проводились в ходе диспансерного наблюдения всем пациентам, за исключением имевших противопоказания к нагрузочному тестированию, в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Сердца и Американского Колледжа Кардиологов (АСС/АНА) по проведению проб с физической нагрузкой [107]. Первую пробу проводили через 3 месяца после ОИМ, далее через 12 месяцев после ОИМ и в дальнейшем – ежегодно. Пробы были проведены на тредмиле с использованием аппарата Т-2100, (General Electric Healthcare) по ступенчато-возрастающему протоколу Брюса (Bruce) с длительностью ступени 3 минуты (таблица 2.2) [69]. При известной или предполагаемой низкой переносимости физической нагрузки использовался модифицированный протокол Брюса, отличающийся введением двух начальных дополнительных ступеней со скоростью 2,74 км/ч, первая - без наклона дорожки, вторая - с половинным наклоном.

Таблица 2.2- Протокол Брюса

Ступень	Скорость (км/ч)	Наклон (%)
1	2,74	10
2	4,02	12
3	5,47	14
4	6,76	16
5	8,05	18

Субъективные ощущения во время пробы оценивали по 10-бальной шкале Борга [64]. Осуществлялся непрерывный мониторинг ЭКГ в 12-ти отведениях, АД определялось в конце каждой ступени. Пробу прекращали при достижении целевой субмаксимальной ЧСС (85% от максимальной возрастной ЧСС) или в связи с критериями прекращения пробы в соответствии с рекомендациями

АСС/АНА [107]. Пробу расценивали как положительную при возникновении ангинозного приступа и достижении горизонтальной депрессии ST в 1мм от изолинии (при исходном уровне ST на изолинии или выше изолинии) или от исходных значений (при исходном уровне ST ниже изолинии) [2, 32].

При наличии изменений исходной ЭКГ пациентам выполнялась стресс-эхокардиография на тредмиле T-2100 (General Electric Healthcare) с использованием эхокардиографа Vivid 7 Dimension (General Electric Healthcare). Методика выполнения стресс-эхокардиографии соответствовала рекомендациям Европейского и Американского эхокардиографических обществ [92, 209, 236]. До выполнения нагрузки, управляя дыханием пациента и добиваясь наибольшей стабильности изображения ЛЖ, записывали четыре стандартных эхокардиографических сечения: верхушечное четырехкамерное, верхушечное двухкамерное, парастернальное продольное и парастернальное сечение по короткой оси на уровне папиллярных мышц. В каждом сечении записывали по одному сердечному циклу. После прекращения пробы пациент максимально быстро занимал положение лежа на левом боку. На фоне задержек дыхания в течение 30-40 секунд после остановки теста вновь записывали стандартные эхокардиографические сечения, аналогичные исходным. Оценка нарушений регионарной сократимости проводилась путем попарного сравнения каждого из визуализированных сечений исходно и сразу после нагрузки с полной синхронизацией всех записанных петель. Оценка глобальной систолической функции ЛЖ до и после нагрузки проводилась путем измерения фракции выброса методом Симпсона.

2.2.9 Магнитно-резонансная томография

Магнито-резонансная томография сердца проводилась в рамках экспериментального исследования для оценки финальной площади некроза и для отграничения миокарда, необходимого для высокоточного расчета показателей однофотонной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Контрастный агент,

содержащий гадолиний (Дотарем, гадолинивая кислота, Gothia Medical AB, Billdal, Швеция) вводился внутривенно в дозе 0,4 ммоль/кг за 30 минут до окончания эксперимента.

После окончания эксперимента и эвтаназии животного сердце выделяли и немедленно промывали в холодном физиологическом растворе. Желудочки заполняли емкостями с дистиллированной водой. Эксплантированное сердце в контейнере сначала погружали в сканер мощностью 1,5 Т (Intera, Philips, Best, Нидерланды) для получения МРТ-изображений, а затем сразу же в гамма камеру для получения ОФЭКТ-изображений. *Ex-vivo* МРТ сердца проводили на 1,5 Т сканере (Intera, Philips, Best, Нидерланды), получали T1-взвешенные изображения (повторение 20 мс, ЭХО-время 3,2 мс, флип-угол 70 °) с разрешением 0,5 мм, охватывающие все сердце.

Обводили границы эпикарда и эндокарда левого желудочка (Рисунок 2.9).

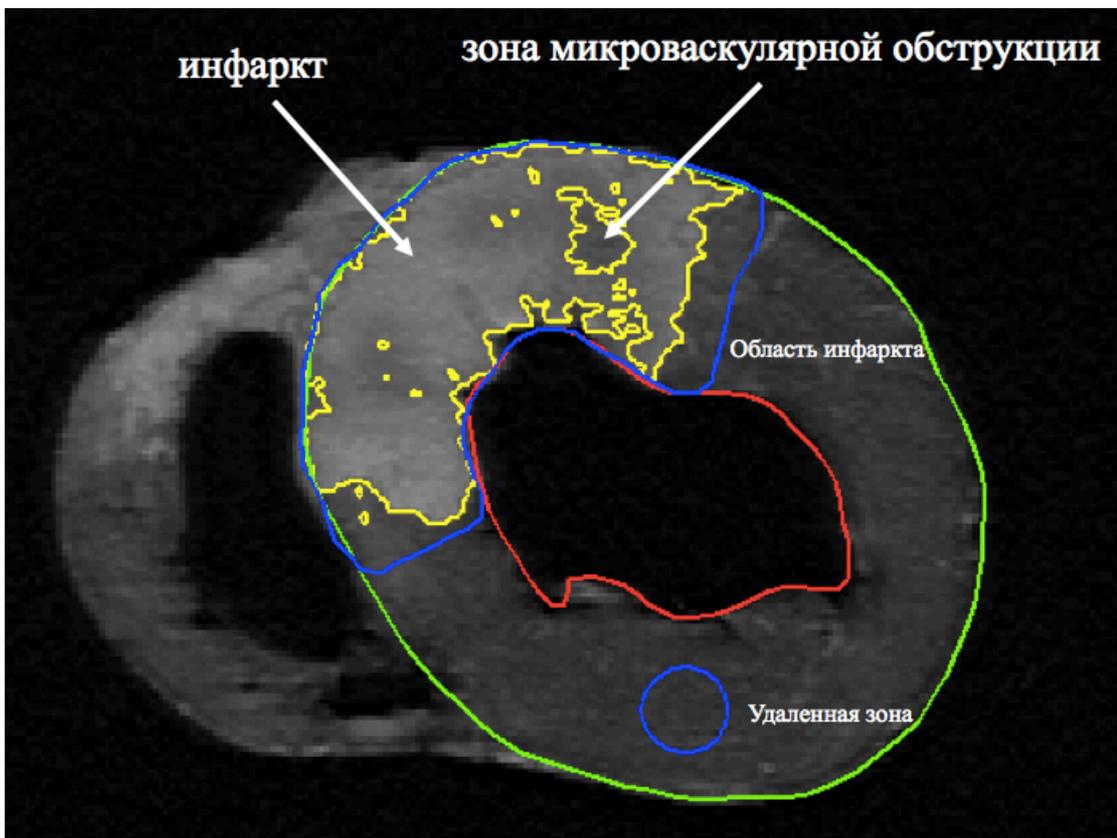


Рисунок 2.9 – определение зоны некроза миокарда и зоны микроваскулярной обструкции при МРТ сердца

Некротизированный миокард определяли как миокард с накоплением более чем 8 стандартных отклонений относительно средней интенсивности накопления неповрежденного удаленного миокарда [124]. Зону микроваскулярной обструкции определяли как зону сниженного накопления контрастного препарата в пределах зоны инфаркта, контрастирование которой оказалось более низким, чем пороговое для некротизированного миокарда. При вычислении объема миокарда в зоне некроза вносили мануальную коррекцию, включая зоны микроваскулярной обструкции. Площадь зоны риска выражали в процентах массы миокарда левого желудочка.

2.2.10 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) использовалась для оценки площади миокарда в зоне риска при экспериментальном исследовании. Одна тысяча мегабеккерелей ⁹⁹технеция тетrafosмина вводились экспериментальным животным внутривенно на 20-й минуте окклюзии. После окончания эксперимента эксплантированное сердце в контейнере с емкостями с дистиллированной водой в полостях желудочков из сканера для получения МРТ-изображений сразу же погружали в гамма камеру для получения ОФЭКТ-изображений.

ОФЭКТ-изображения строили при помощи ОФЭКТ-системы Skylight, (Philips, Best, Нидерланды), состоящей из двух гамма камер. Изображения строились в 32 проекциях (40 секунд на одну проекцию). Далее проводилась реконструкция изображений по длинной и короткой оси.

Известными проблемами, возникающими при интерпретации ОФЭКТ-изображения, являются трудности 1) определения границ эндокарда и эпикарда в зоне дефекта перфузии и 2) определения порога наполнения для разграничения нормального и гипоперфузированного миокарда [261]. Поэтому для количественного определения объема миокарда в зоне риска на ОФЭКТ-

изображении была использована информация о границах миокарда, скопированная с практически одновременно зарегистрированного МРТ.

Используя МРТ-изображение, обводили границы эпикарда и эндокарда левого желудочка и копировали эти границы на соответствующее изображение, построенное по результатам ОФЭКТ (Рисунок 2.10). 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 [261].

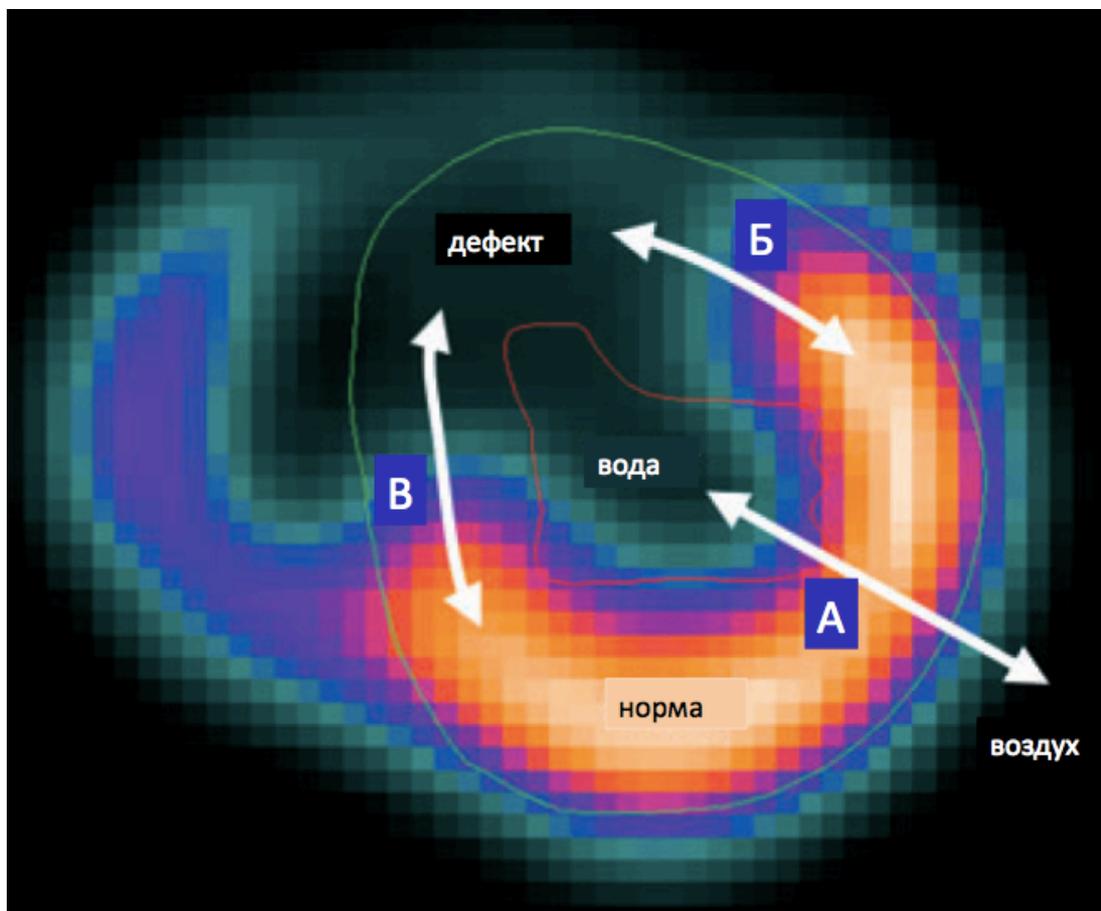


Рисунок 2.10 – Метод определения границ дефекта перфузии и нормально перфузируемого миокарда. Изображение, полученное *ex-vivo* при ОФЭКТ по короткой оси, границы эндокарда и миокарда скопированы с МРТ-изображения. Сердце окружено воздухом, полость желудочка содержит баллон, заполненный водой. Нормально перфузируемый миокард, расположенный между воздухом и водой, (линия А) служит точкой отсчета для определения дефекта перфузии (линии В и С)

Анализ изображений, полученных при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии проводился при помощи компьютерного пакета Segment v1.700, Medviso, Лунд, Швеция; <http://segment.heiberg.se> [125].

2.2.11 Статистический анализ

Нормальность распределения анализируемых признаков оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова [16, 42]. В случае нормального распределения данные представляли в виде среднего \pm стандартное отклонение, в случае отличного от нормального распределения указывали медиану и интерквартильный размах распределения. Для сравнения количественных переменных с нормальным распределением применялся t -тест Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, применялись непараметрические тесты (тест Манна-Уитни) [43]. Различия между группами по частоте изучаемого признака определялась по двухстороннему точному критерию χ^2 . Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Линейную взаимосвязь двух количественных переменных оценивали с помощью корреляции Пирсона, качественных – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Определение граничных значений показателей с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности проводилось путем анализа ROC (receiver operating characterisic)-кривых [41, 296].

Расчет чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности проводили по следующим формулам:

Чувствительность:

$$\frac{\text{ИПЗ}}{(\text{ИПЗ} + \text{ЛОЗ})} 100\%$$

Специфичность:

$$\frac{\text{ИОЗ}}{(\text{ИОЗ} + \text{ЛПЗ})} 100\%$$

Положительная предсказательная ценность:

$$\frac{\text{ИПЗ}}{(\text{ИПЗ} + \text{ЛОЗ})} 100\%$$

Отрицательная предсказательная ценность:

$$\frac{\text{ИОЗ}}{(\text{ИОЗ} + \text{ЛОЗ})} 100\%$$

где ИПЗ – истинно положительные заключения; ИОЗ – истинно отрицательные заключения; ЛПЗ – ложноположительные заключения; ЛОЗ – ложно отрицательные заключения [40].

Для выявления клинических факторов, ассоциированных с развитием определенных состояний (возникновение фибрилляции желудочков, регистрация реперфузионного пика, смертность) использовались математические модели однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. На первом этапе релевантные с клинической точки зрения параметры сравнивались между группами. Переменные, статистически значимо различавшиеся между группами, включались затем в модели однофакторного регрессионного анализа с вычислением отношения шансов [61]. Для выявления независимых предикторов, факторы, для которых по результатам однофакторного анализа была выявлена достоверная ассоциация, включались в модели многофакторного анализа.

Прогностическая значимость определенных факторов и состояний, например желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, была изучена на основе кривых выживаемости Каплана-Мейера [60].

Статистический анализ выполнялся с использованием статистического пакета SPSS 19.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Глава 3. Динамика сегмента ST в ходе проведения системного тромболизиса у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

Проведение непрерывного мониторинга позволило выявить некоторые особенности в динамике сегмента ST в ходе проведения системного тромболизиса. При анализе скорости уменьшения элевации сегмента ST оказалось, что в ряде случаев снижение ST носило не монотонный характер. У 32% обследуемых через 44 ± 24 минуты от начала введения проурокиназы наблюдалось резкое увеличение степени элевации ST, имевшее на графике вид остроконечного пика. Элевация ST, измеренная в одном отведении, где она была исходно наиболее выражена, 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%). При этом увеличение степени элевации происходило быстро - за 1-10 (в среднем $5,3 \pm 4,0$) минут, затем ST сразу же снижалось, за 1-15 (в среднем $10,1 \pm 7,7$) минут достигало исходных значений и продолжало снижаться далее.

Типичный характер динамики ST с наличием пика увеличения степени элевации приведен на рисунке 3.1. У пациента 54 лет с ОИМ передней локализации исходно имеет место элевация ST в отведениях V_3 - V_6 , максимальная степень в отведении V_3 . Тромболитическая терапия начата через 120 минут от развития симптомов ОИМ. Через 15 минут после начала тромболитической терапии регистрируется острый пик увеличения элевации ST - в течение 9 минут элевация ST возрастает до 160% от исходного. Сразу после достижения максимальных значений начинается снижение ST, и через 9 минут уровень ST достигает допиковых значений, а через 95 минут отмечается снижение ST до значений, на уровне которых ST остается в течение последующих суток. Через 2 минуты от развития пика усугубления элевации ST у пациента зарегистрированы эпизоды идиовентрикулярного ритма с ЧСС от 58 до 78 ударов в минуту продолжительностью до 1 минуты.

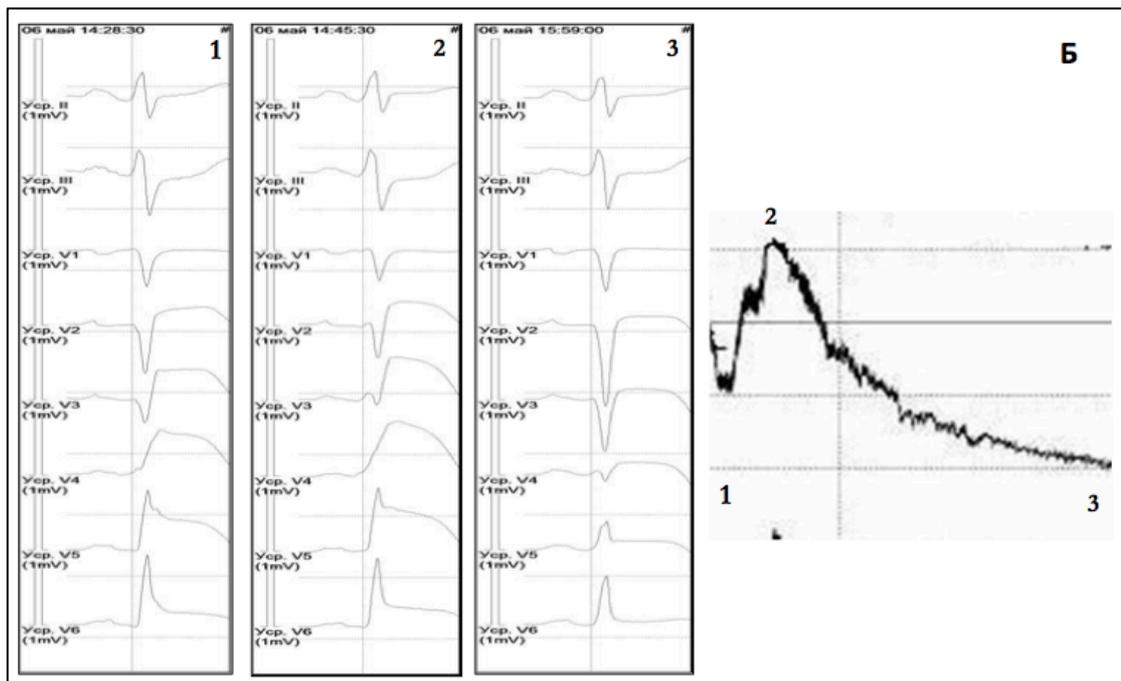
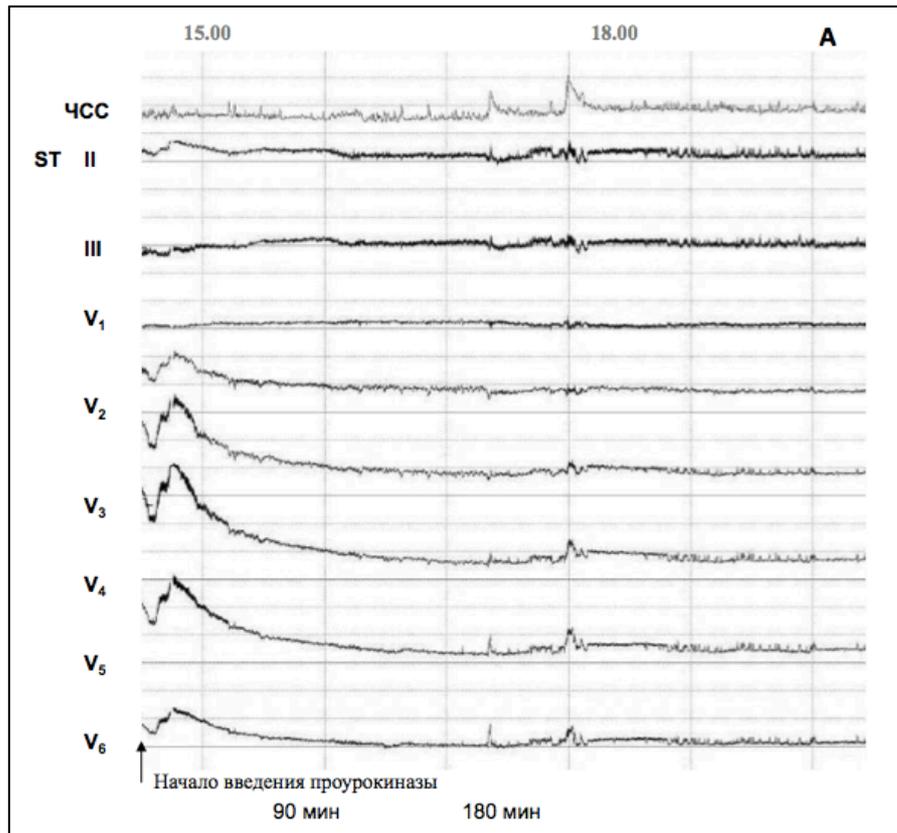


Рисунок 3.1. А. - Пример динамики сегмента ST на фоне проведения системной тромболитической терапии проурокиназой у пациента С. 54 лет. Зарегистрирован остроконечный пик увеличения элевации ST, за которым следует быстрое снижение степени элевации и стабилизация ST. Б – Примеры ЭКГ: (1)- непосредственно перед развитием пика усугубления элевации; (2)- на высоте пика; (3)- после снижения ST

Пример аналогичной динамики сегмента ST при нижнем ОИМ иллюстрирует рисунок 3.2.

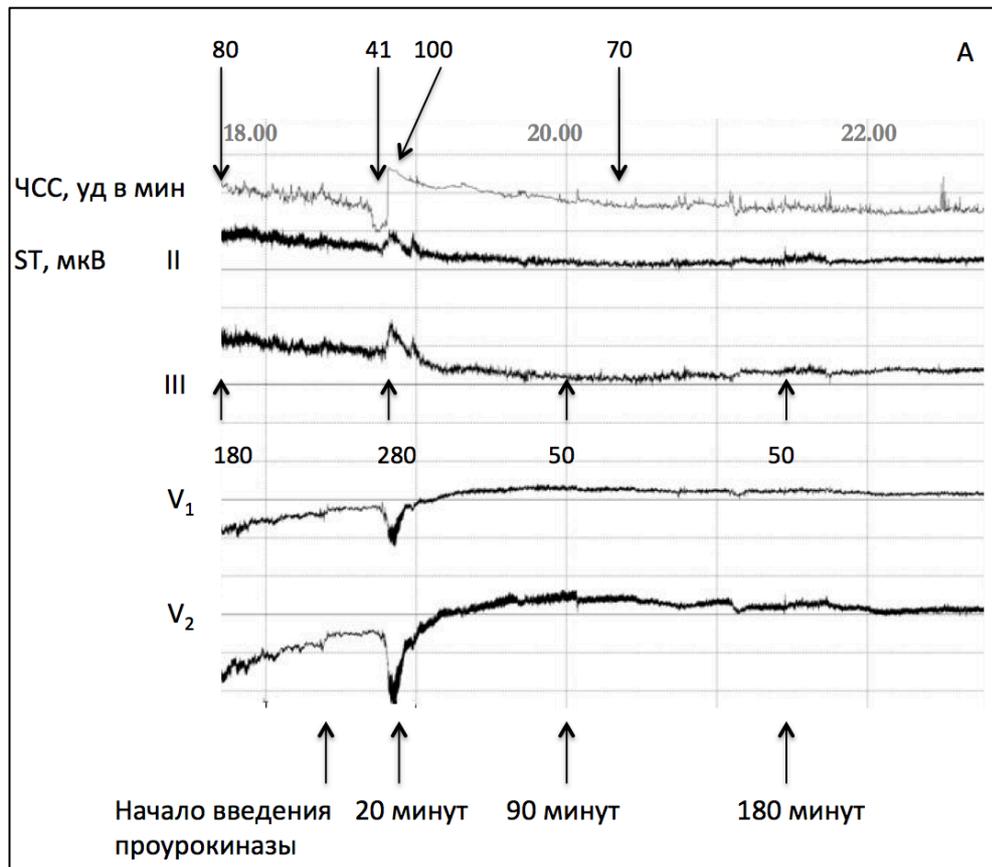


Рисунок 3.2. А. - Пример динамики сегмента ST на фоне проведения системной тромболитической терапии проурокиназой у пациента А. 59 лет: остроконечный пик увеличения элевации ST через 20 минут после введения тромболитика, за которым следует быстрое снижение степени элевации и стабилизация ST. Б. – Примеры ЭКГ: исходно до начала тромболитической терапии; на высоте пика усугубления элевации; через 90 и 180 минут после начала тромболитической терапии

Пациент 59 лет госпитализирован в клинику через 5 часов 20 минут от начала приступа ангинозных болей, возникшего впервые в жизни, с диагнозом задне-диафрагмальный ОИМ, острейшая стадия. Максимальная степень элевации ST определялась в отведении III и составляла 180 мкВ. Начато проведение тромболитической терапии. Через 20 минут зарегистрирован резкий пик увеличения элевации ST до 280 мкВ, что составило 155% от исходного. Элевация ST возросла до максимальных значений за 3 минуты, а далее ST быстро снизилось - до исходного уровня за 7 минут, и через 36 минут ST стабилизировалось на уровне 50 мкВ, каким и оставалось в течение последующих суток. На зарегистрированной через 90 минут от начала ведения препарата контрольной ЭКГ уровень ST_{III} составил 50 мкВ - ST снизилось на 72% по отношению к исходному, что позволило сделать заключение об эффективности тромболитической терапии. Во временном интервале вблизи пика ST зарегистрированы реперфузионные аритмии, представленные у данного пациента эпизодом выраженной синусовой брадикардии до 41 ударов в минуту, частой желудочковой экстрасистолией, эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии.

Необходимо отметить, что ни в одном случае в момент регистрации остроконечного пика ST пациенты не отмечали рецидивирования ангинозных болей.

Резкий скачкообразный характер увеличения степени элевации ST позволил предположить непосредственную связь пика с моментом реперфузии. В том случае, если у пациентов на фоне проведения системного тромболиза возникали нарушения ритма, то они регистрировались в непосредственной близости от пика – в среднем через $1,2 \pm 0,7$ минут, что также подтверждало мысль о связи пика с моментом восстановления кровотока. Реперфузионные аритмии были зарегистрированы у 68% пациентов в группе реперфузионного пика и лишь у 12% в группе без реперфузионного пика, $p < 0,005$.

Если зарегистрированный остроконечный пик обусловлен восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии, то после него следовало ожидать

быстрого снижения уровня ST. Действительно, оказалось, что когда в ходе тромболитической терапии регистрировался острый «реперфузионный» пик ST, то в 81% случаев у этих пациентов уровень ST нормализовался быстрее, чем у группы без специфического пика. Среднее время до нормализации ST, которое определялось как снижение на 70% и более от исходного, составило в группе пациентов с реперфузионным пиком 128 ± 51 минут, а в группе без реперфузионного пика - 239 ± 237 минут, $p=0,04$ (Таблица 3.1), у 5 человек группе без реперфузионного пика снижения ST вообще не отмечалось в течение 36 часов.

Таблица 3.1 - Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от наличия пика усугубления элевации ST во время проведения системного тромболиза.

	Пик усугубления элевации ST n=23	Отсутствие пика n=47	p-value
Возраст, лет	$55,9 \pm 11,5$	$55,2 \pm 12,0$	0,82
Пол, мужчины, %	76,2%	80%	1,00
ГБ в анамнезе,%	52,6%	63,4%	0,57
Диабет в анамнезе,%	19,5%	10,5%	0,48
ОИМ в анамнезе,%	0%	16,7%	0,09
Нестабильная стенокардия, предшествующая ОИМ,%	33,3%	28,0%	
Нижняя локализация ОИМ,%	50%	56,1%	0,78
Время симптомы-СТЛ, мин	232 ± 89	278 ± 179	0,19
ST одно отведение, мкВ	385 ± 232	278 ± 189	0,07
ST сумма отведений, мкВ	1834 ± 977	1108 ± 897	0,008
3 ^я градация ишемии по Бирнбауму	42,1%	39,3%	1,00
Время до нормализации ST, мин	128 ± 51	239 ± 237	0,04

В группе, где типичный остроконечный пик не регистрировался, время до нормализации ST оказалось больше 160 минут у 50% больных, в то время как в группе имевших пик – лишь у 15,8% $p=0,046$

Проведение непрерывного мониторинга динамики сегмента ST в ходе системного тромболиза позволило нам усовершенствовать общепринятый метод оценки эффективности тромболитической терапии. Стандартным методом является определение степени снижения величины смещения сегмента ST на дискретных ЭКГ, зарегистрированных через 90 и 180 минут от начала проведения системной тромболитической терапии по сравнению с уровнем ST до ее начала. Тромболизис признают эффективным, если снижение ST составляет 50% и более от исходного.

Сущность нашего изобретения заключается в том, что ЭКГ в 12 отведениях мониторируется непрерывно до и в течение 60 минут после начала тромболитической терапии. 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 прогнозируют, что тромболитическая терапия будет успешной. Таким образом, заключение об эффективности тромболитической терапии 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 значительно превосходит принятые временные рамки – 90 и 180 минут.

Во время апробации предложенного нами способа на контрольной группе из 30 пациентов при оценке эффективности тромболитической терапии на основании анализа дискретных ЭКГ, через 90 минут терапия была признана эффективной лишь у 33% больных, и только через 180 минут – у 63%. При осуществлении непрерывного мониторинга ЭКГ заключение об эффективности тромболитической терапии оказалось возможным сделать после регистрации остроконечного пика, за которым начинало снижаться ST. Таким образом, у 46% обследованных заключение об эффективности тромболитической терапии было сделано в срок до 90 минут. Следовательно, применение предложенного способа

позволяет существенно сократить время оценки эффективности тромболитической терапии. Тем самым, положительный эффект предложенного способа заключается в том, что ориентируясь на непрерывную динамику сегмента ST, врач может в более ранние сроки прогнозировать эффективность реперфузионной терапии и, в случае необходимости, раньше принять решение о направлении пациента для спасительного ЧКВ.

Глава 4. Динамика процессов деполяризации и реполяризации в процессе окклюзии-реперфузии при экспериментальном инфаркте миокарда и ее связь с размером зоны повреждения и некроза миокарда

4.1. Динамика сегмента ST

Для определения генеза пика увеличения элевации ST во время проведения реперфузионной терапии и уточнения его связи с восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии было проведено экспериментальное исследование.

Типичная динамика сегмента ST в ходе окклюзии ПМЖВ и последующей реперфузии показана на рисунке 4.1. Элевация ST возникала немедленно после раздувания баллона, достигая максимума через 307 ± 101 секунд после начала окклюзии. Элевация ST регистрировалась в отведениях V_2 - V_5 , и была наиболее выраженной в отведениях V_2V_3 . Максимальная величина элевации ST в отведении с наиболее выраженной элевацией ST составила в среднем по группе 920 ± 420 мкВ, а суммарная элевация ST по всем отведениям - 2620 ± 1490 мкВ. Далее по мере продолжающейся окклюзии величина элевации сегмента ST постепенно снижалась и к концу периода окклюзии составила в отведении с наиболее выраженной элевацией ST 570 ± 220 мкВ, а по сумме всех отведений - 1681 ± 658 мкВ.

Восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии сопровождалось усугублением элевации ST у всех экспериментальных животных. Элевация начинала нарастать практически сразу же после открытия артерии и достигала максимума через 186 ± 102 секунд, а затем немедленно начинала снижаться. На графике сегмента ST (рисунок 4.1) быстрое увеличение степени элевации ST и ее немедленное снижение образует остроконечный пик, называемый «реперфузионным пиком». Во время реперфузионного пика элевация ST оказалась максимальной в тех же отведениях, где была наиболее выражена во время окклюзии - V_2V_3 . Степень увеличения элевации ST по сравнению с уровнем непосредственно перед открытием артерии в отведении с максимальной

элевацией составила в среднем по группе $143 \pm 104\%$ (42-370%). Степень увеличения суммарного смещения ST, включавшего сумму элевации ST и реципрокной депрессии ST во всех отведениях составила $126 \pm 109\%$ (46-390%) по сравнению с уровнем в конце окклюзии. Степень элевации ST в момент «реперфузионного пика» превосходила максимальный уровень элевации в ходе окклюзии и уровень в конце периода окклюзии непосредственно перед открытием артерии (Таблица 4.1, рисунок 4.2).

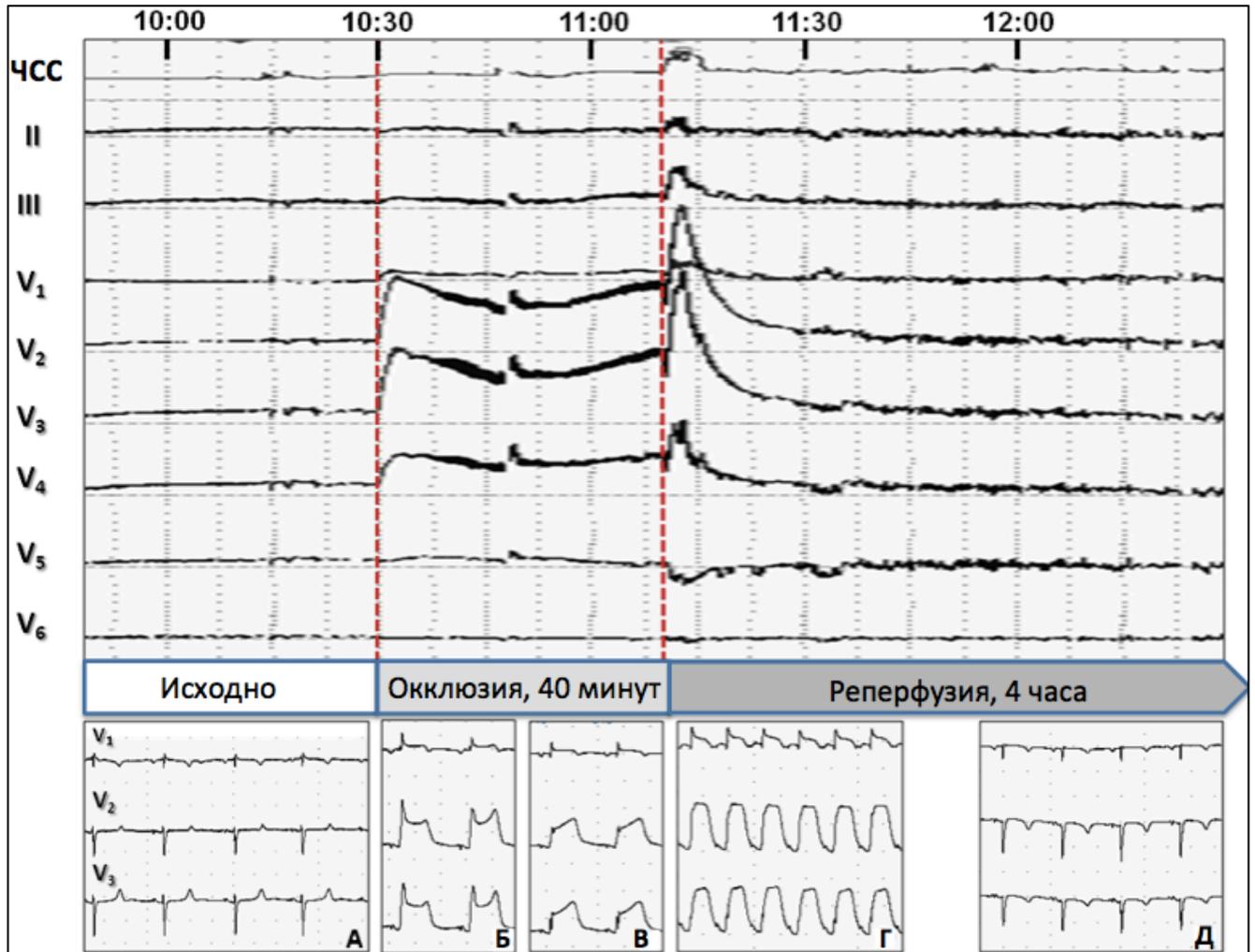


Рисунок 4.1- Динамика сегмента ST в течение 40-минутной окклюзии и 4х- часового периода реперфузии. Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений. А- исходная ЭКГ; Б- максимальная элевация ST в периоде окклюзии; В- ЭКГ в конце периода окклюзии; Г- ЭКГ в момент «реперфузионного пика»; Д- ЭКГ в момент окончания эксперимента

Таблица 4.1 –Элевация ST во время периодов окклюзии и реперфузии.

	Максимальный уровень в ходе окклюзии	Уровень в конце окклюзии непосредственно перед реперфузией	Максимальный уровень в ходе реперфузии («реперфузионный пик»)	Уровень при окончании эксперимента
Элевация ST в одном отведении (V_2 или V_3), мкВ	920±420	570±220	1300±500*	90±30*#
Сумма смещения ST во всех 12 отведениях, мкВ	2620±1490	1681±658	3590±1420*	306±150*#

Примечание: *- $p < 0,001$ по сравнению с уровнем элевации ST в конце окклюзии

- $p < 0,001$ по сравнению с уровнем элевации ST на «реперфузионном пике»

Достигнув своей максимальной выраженности в момент «реперфузионного пика», элевация ST в дальнейшем снижалась. Время до достижения полного восстановления сегмента ST, которое определялось как снижение на 70% от уровня до начала реперфузионной терапии, составило в среднем по группе 55 ± 33 минуты. В отведениях, где элевация ST ранее была максимальной, уровень сегмента ST достигал к концу эксперимента 90 ± 30 мкВ. Суммарное смещение ST составило к концу эксперимента 306 ± 150 мкВ (Таблица 4. 1, рисунок 4.2).

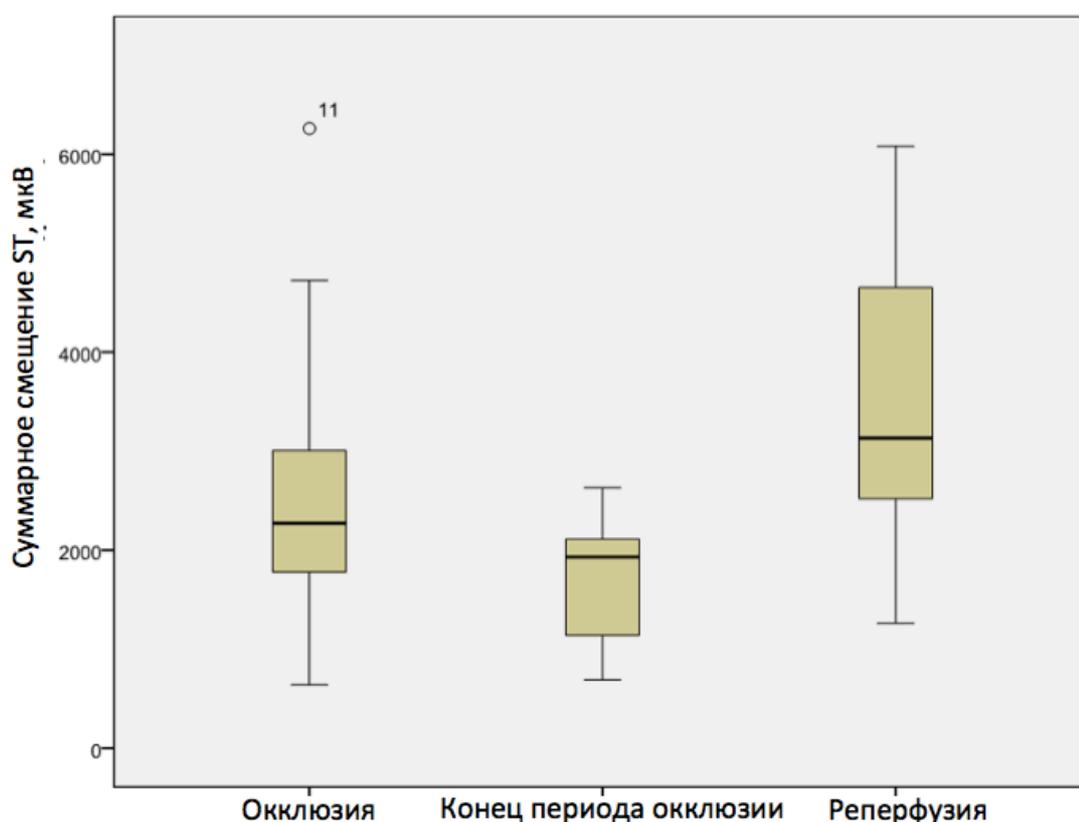


Рисунок 4.2 - Суммарное смещение ST во всех отведениях в ходе окклюзии и реперфузии.

Окклюзия ПМЖВ привела к развитию острого ишемического повреждения в передне-перегородочной области у всех экспериментальных животных. На рисунке 4.3 (средний столбец) зона повреждения соответствует зоне окрашивания в холодные тона или отсутствию окрашивания. Размер зоны риска, определенный при ОФЭКТ, составил в среднем по группе $42 \pm 9\%$ (28-57%) массы миокарда левого желудочка. Размер финальной зоны некроза составил $26 \pm 7\%$ (14-40%) массы миокарда левого желудочка. Зона некроза миокарда хорошо видна на МРТ-

изображениях (рисунок 4. 3, левый столбец), она соответствует зоне светло-серо-белого окрашивания в передне-перегородочной области.

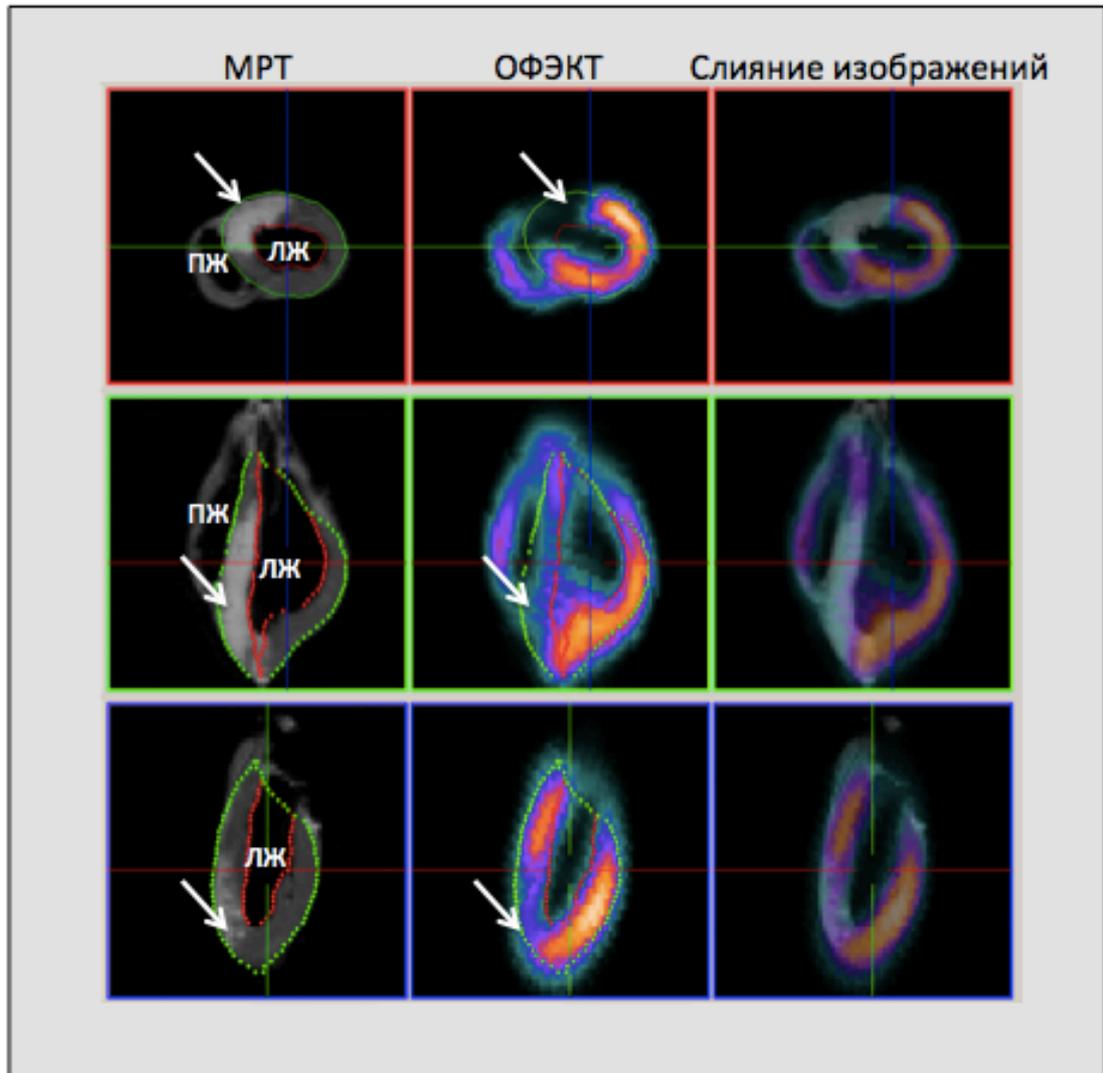


Рисунок 4. 3 - МРТ- и ОФЭКТ-изображения зоны риска и финальной зоны некроза миокарда после окклюзии ПМЖВ в эксперименте. Примечание: левая колонка: МРТ сердца для визуализации инфаркта передне-перегородочной локализации. Темно-серый цвет присущ для жизнеспособного миокарда, белый – для зоны некроза (показано стрелками). Средняя колонка: ОФЭКТ-изображения для визуализации дефекта перфузии в передне-перегородочной зоне. Теплые цвета характеризуют адекватную перфузию, холодные цвета и отсутствие цветонаполнения – недостаточную или отсутствие перфузии.

Правая колонка: слияние МРТ и ОФЭКТ-изображений. Верхний ряд: изображения по короткой оси; средний и нижний – по длинной оси. ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

Уровень элевации ST в ходе окклюзии не коррелировал ни с размером зоны риска, ни с размером финальной зоны некроза (Таблица 4.2, Рисунок 4.4).

Таблица 4.2 – Корреляция между величиной элевации ST во время окклюзии и реперфузии и выраженностью ишемического повреждения миокарда

	Период окклюзии		Период реперфузии	
	Зона риска	Зона некроза	Зона риска	Зона некроза
Максимальная элевация ST в одном отведении	r= -0,27 p=0,40	r= -0,45 p=0,16	r= 0,43 p=0,17	r= 0,64 p=0,025
Сумма смещения ST во всех отведениях	r= -0,11 p=0,74	r= -0,21 p=0,50	r= 0,49 p=0,11	r= 0,80 p=0,002

Степень элевации ST во время реперфузионного пика коррелировала с финальной зоной некроза миокарда. Коэффициент корреляции величины элевации ST в отведении с максимальной элевацией ST с размером финальной зоны некроза составил $r=0,64$, $p=0,025$. Корреляция суммарного смещения ST во всех отведениях во время реперфузионного пика с размером финальной зоны некроза оказалась еще более сильной: $r=0,80$, $p=0,002$ (Таблица 4.2, Рисунок 4.4).

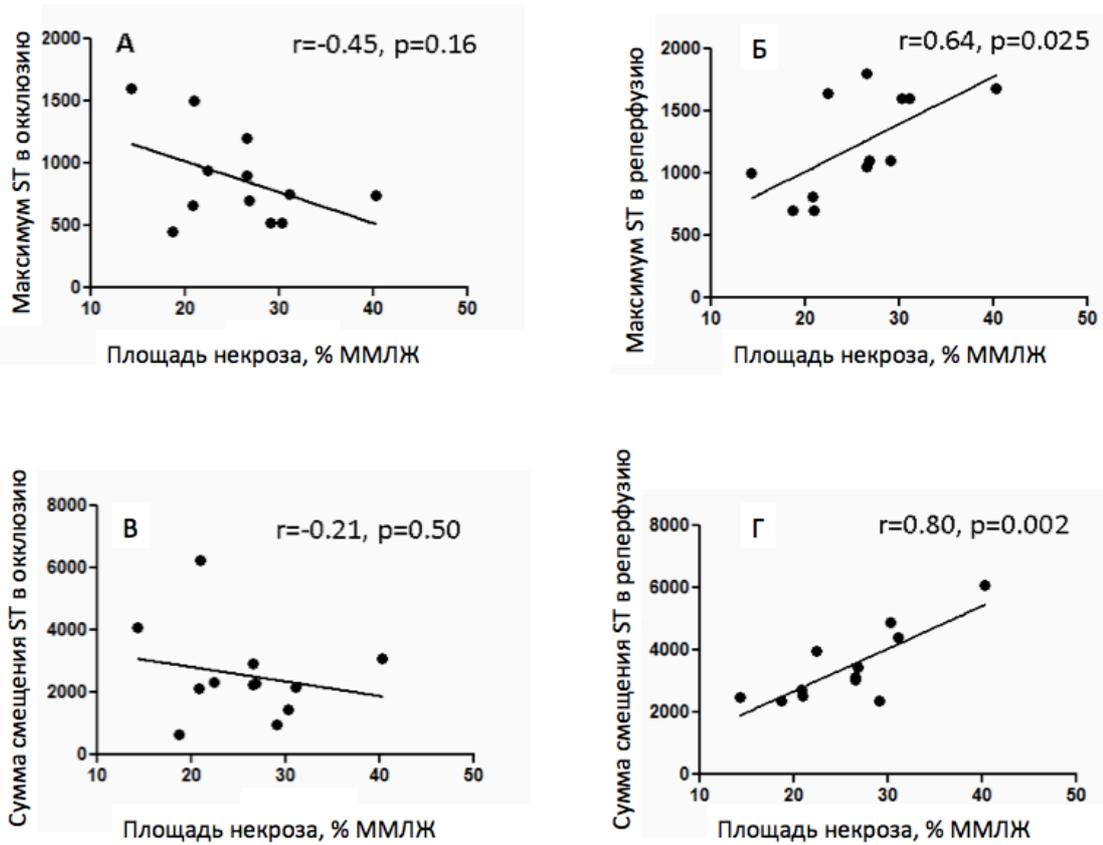


Рисунок 4.4 – Корреляция между величиной элевации ST и финальной площадью некроза. (А) – максимальная элевация ST в периоде окклюзии в одном отведении с наиболее выраженной элевацией и финальная площадь некроза.

(Б) – максимальная элевация ST на реперфузионном пике в одном отведении с наиболее выраженной элевацией и финальная площадь некроза. (В) – суммарное смещение ST в окклюзию и финальная площадь некроза. (Г) – суммарное смещение ST на реперфузионном пике и финальная площадь некроза.

Примечание: ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Таким образом, усугубление элевации ST является типичным электрокардиографическим феноменом, регистрируемым при восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии. Степень усугубления элевации ST в ходе реперфузии при экспериментальном инфаркте миокарда коррелирует с площадью зоны некроза миокарда.

4.2. Альтернация волны Т

Альтернация волны Т возникала в ходе окклюзии у всех экспериментальных животных (Рисунок 4.5).

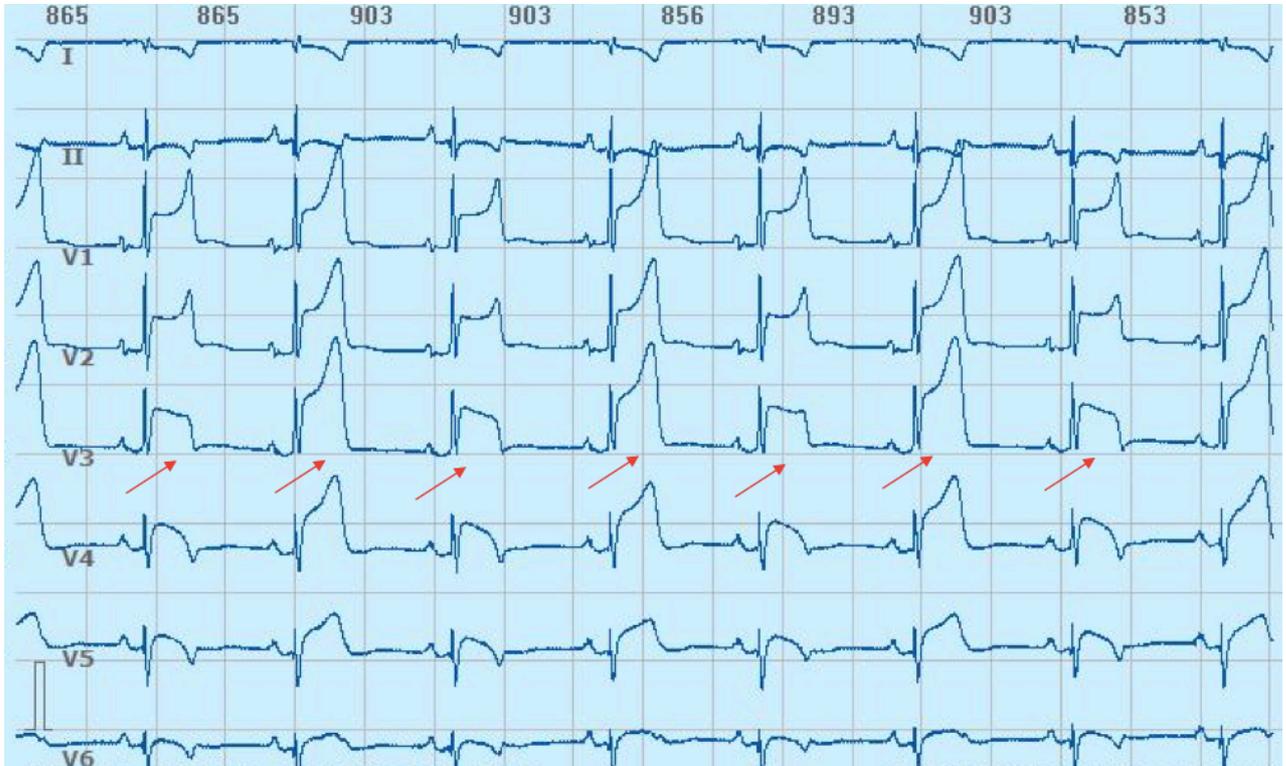


Рисунок 4.5 - Пример ЭКГ, иллюстрирующий макроальтернацию Т при экспериментальном ОИМ. Примечание: 12-я минута окклюзии ПМЖВ; ЧСС 68 уд. в мин.; масштаб (1 мВ) показан в левом нижнем углу. Альтернация показана стрелками. Амплитуда альтернации волны Т максимальна в отведениях V₂ (302 мкВ), V₃ (550 мкВ) и V₄ (446 мкВ)

Форма и амплитуда зубца Т отличалась от комплекса к комплексу, отличия были настолько выражены, что видны глазом – имела место так называемая макроальтернация Т. Альтернация волны Т возникала через $7,2 \pm 4,5$ (3,9-9,6) минуты после начала окклюзии, достигала максимума через $12,7 \pm 6,3$ (8,8-17,5) минут и сохранялась до $26,5 \pm 9,2$ (21,2-32,9) минут окклюзии. Динамика альтернации волны Т в ходе окклюзии показана на рисунке 4.6.

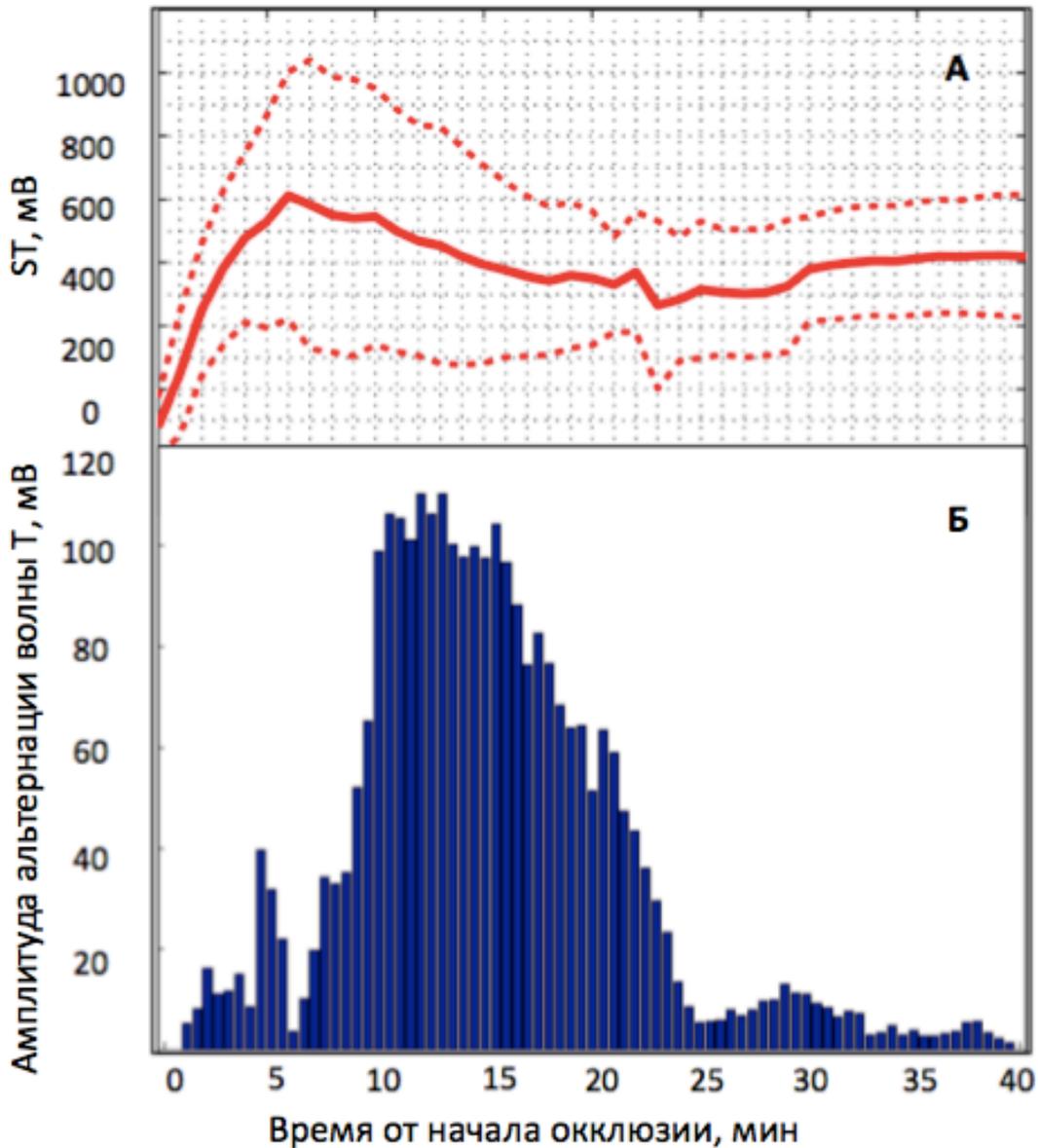


Рисунок 4.6 - Динамика сегмента ST и амплитуды альтернации зубца Т в ходе коронарной окклюзии. (А)- Динамика ST в отведении с максимальной элевацией в среднем по группе. Сплошная линия – среднее значение по группе (сплошная линия) \pm стандартное отклонение (пунктирная линия). (Б)-Динамика альтернации Т в среднем по группе в отведении с ее максимальной выраженностью: обычно

$$V_2 - V_4$$

Амплитуда альтернации Т была максимальной в тех же отведениях, где наблюдалась максимальная элевация ST – в отведениях V₂-V₄. (Рисунок 4.7).

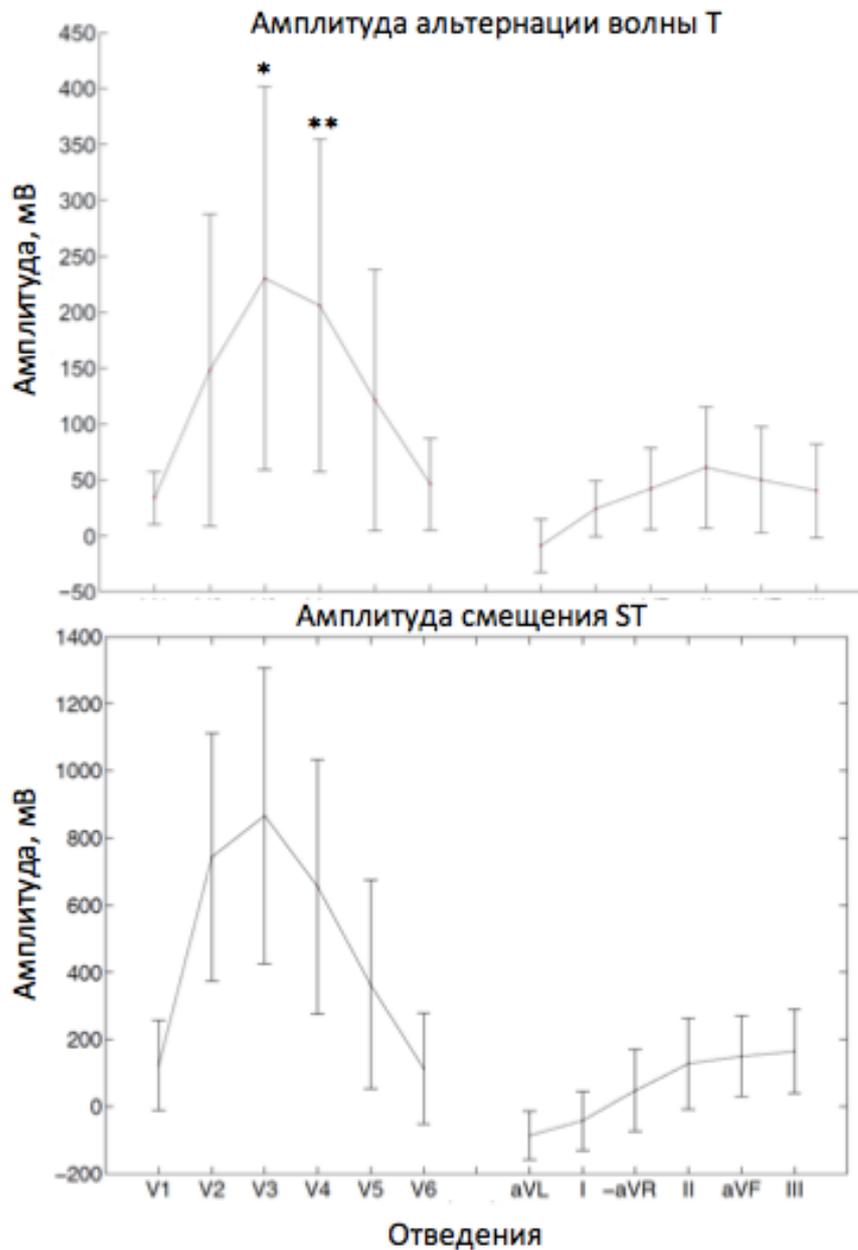


Рисунок 4.7 - Выраженность альтернации волны Т и величины смещения ST в различных отведениях. Примечание: для каждого отведения показано среднее по группе \pm стандартное отклонение среди значений на пике альтернации Т для каждого животного. Максимальная выраженность альтернации зубца Т зарегистрирована в отведениях, соответствующих зоне ишемического повреждения при окклюзии ПМЖВ. *- амплитуда альтернации Т в отведении V₃ достоверно выше, чем в других отведениях, за исключением V₄ (все $p < 0,005$). **- амплитуда альтернации Т в отведении V₄ достоверно выше, чем в других отведениях, за исключением V₂ и V₃ (все $p < 0,005$)

Максимальная амплитуда альтернации зубца Т коррелировала с максимальной величиной элевации ST в отведениях V₂-V₆, I и II. Корреляции амплитуды альтернации Т с амплитудой волны Т не было выявлено ни в одном отведении. Альтернацию волны Т считают феноменом, имеющим зависимость от частоты сердечных сокращений, поэтому в клинической практике для ее выявления анализ проводят на фоне проб с физической нагрузкой. В нашем исследовании зависимости альтернации волны Т от ЧСС выявлено не было, в момент регистрации максимальной амплитуды альтернации Т волны ЧСС составляла 75±19 ударов в минуту, исходно до индукции ишемии - 76±21 ударов в минуту, p=0,575.

Максимальный уровень альтернации Т коррелировал с площадью повреждения миокарда и зоной некроза. Коэффициент корреляции максимального уровня альтернации Т в стандартных отведениях с размером зоны риска составил r=0,499, p=0,035, а с размером финальной зоны некроза – r=0,65, p=0,004 (Рисунок 4.8, А, Б). Сумма амплитуд альтернации Т в трансформированных отведениях демонстрировала более сильную корреляцию: r=0,58, p=0,012 с размером зоны риска, и r=0,79, p<0,001 с финальной зоной некроза (Рисунок 4.8 В,Г).

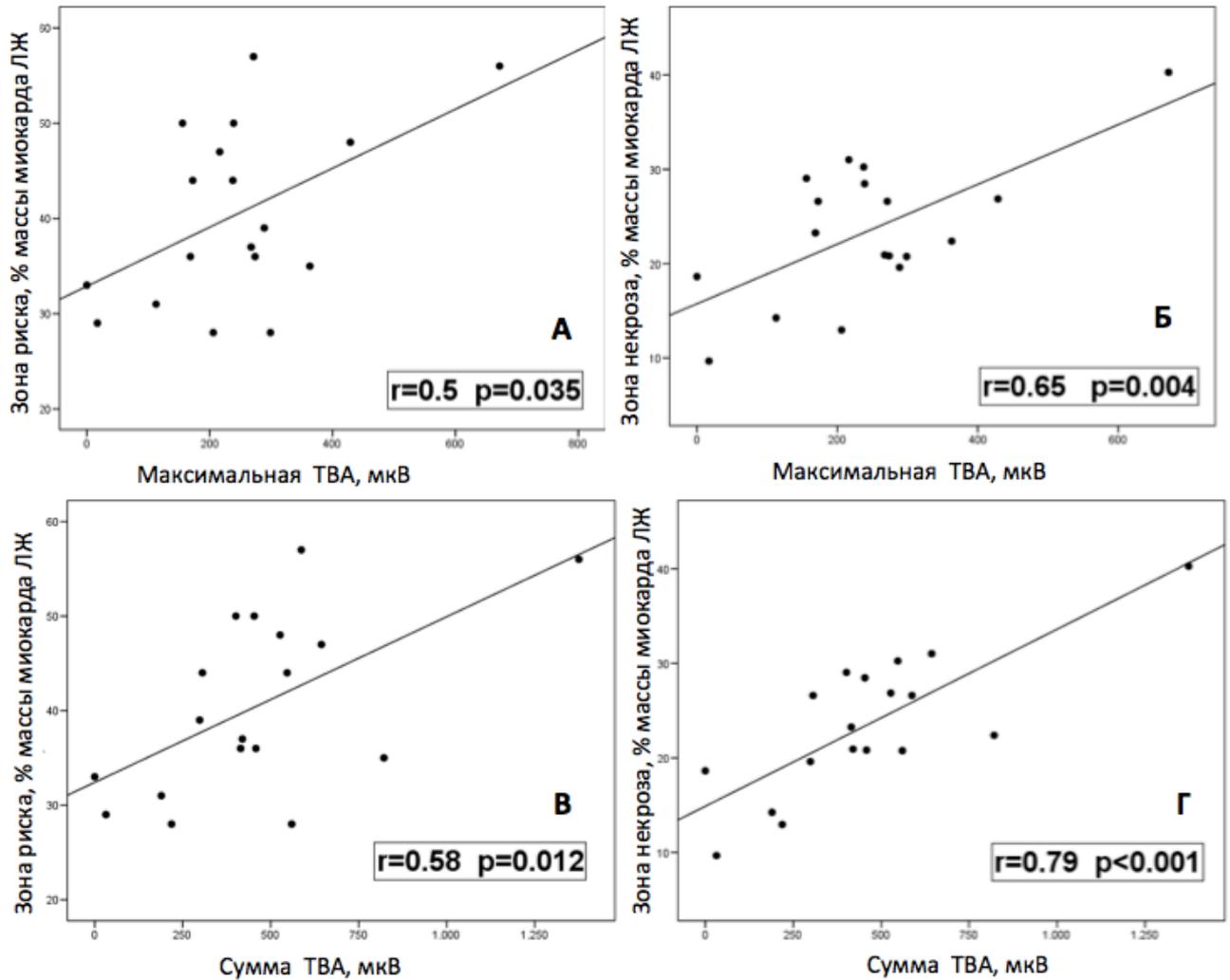


Рисунок 4.8 Корреляция максимальных значений альтернации волны Т с индексами повреждения миокарда. (А) и (Б) – амплитуда альтернации в отведении с ее максимальной выраженностью; (В) и (Г) – сумма амплитуд в трансформированных отведениях. Примечание: TVA – альтернация волны Т

Таким образом, острая ишемия миокарда, вызванная окклюзией ПМЖВ, провоцирует возникновение альтернации волны Т, наиболее выраженной в отведениях, соответствующих зоне ишемического повреждения, а максимальный уровень альтернации Т коррелирует с размером зоны риска и финальной площадью некроза миокарда.

4.3 Показатели, характеризующие деполяризацию желудочков: амплитуда зубца R, показатели наклона восходящего и нисходящего колена зубца R (ORS-slopes), ширина комплекса QRS

Динамика изменений амплитуды R-зубца в ходе коронарной окклюзии показана на рисунках 4.9 и 4.10 А.

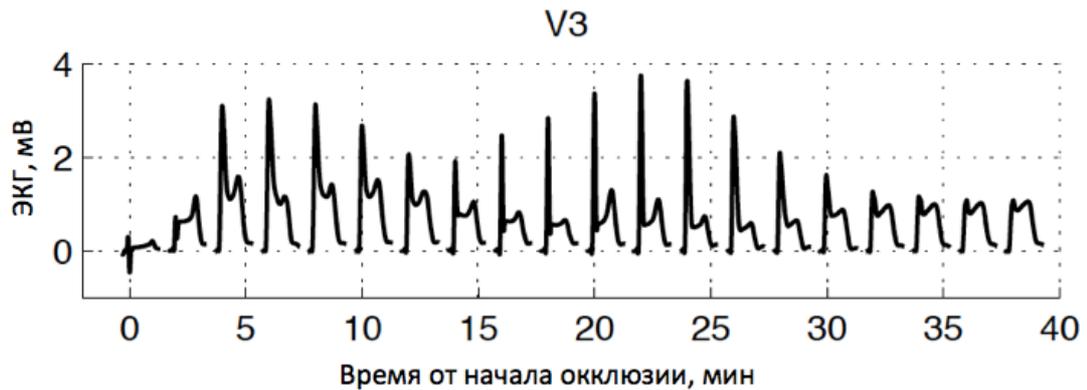


Рисунок 4.9 Динамика усредненного QRS-комплекса в отведении V_3 в ходе 40-минутной окклюзии ПМЖВ

Сразу после индукции ишемии вслед за появлением и нарастанием элевации сегмента ST отмечался значительный рост амплитуды зубца R, комплекс типа rS сменялся монофазным комплексом R-типа. Далее амплитуда R незначительно снижалась в период между 10-й и 14-й минутами, и вновь возрастала, достигая второго, более выраженного максимума к 20-24-й минутам, и вновь уменьшалась (Рисунок 4.10.А).

Динамика изменений наклона восходящего колена R-зубца схожа с динамикой амплитуды R-зубца (Рисунок 4.10.Б). Два периода увеличения наклона восходящего колена R-зубца выявлено в ходе коронарной окклюзии, первый - в первые минуты после окклюзии, второй, более выраженный - с 14-й по 24-ю минуту окклюзии. Начиная с 24-й минуты наклон восходящего колена R-зубца снижался, достигая к концу окклюзии уровня близкого к исходному до начала окклюзии.

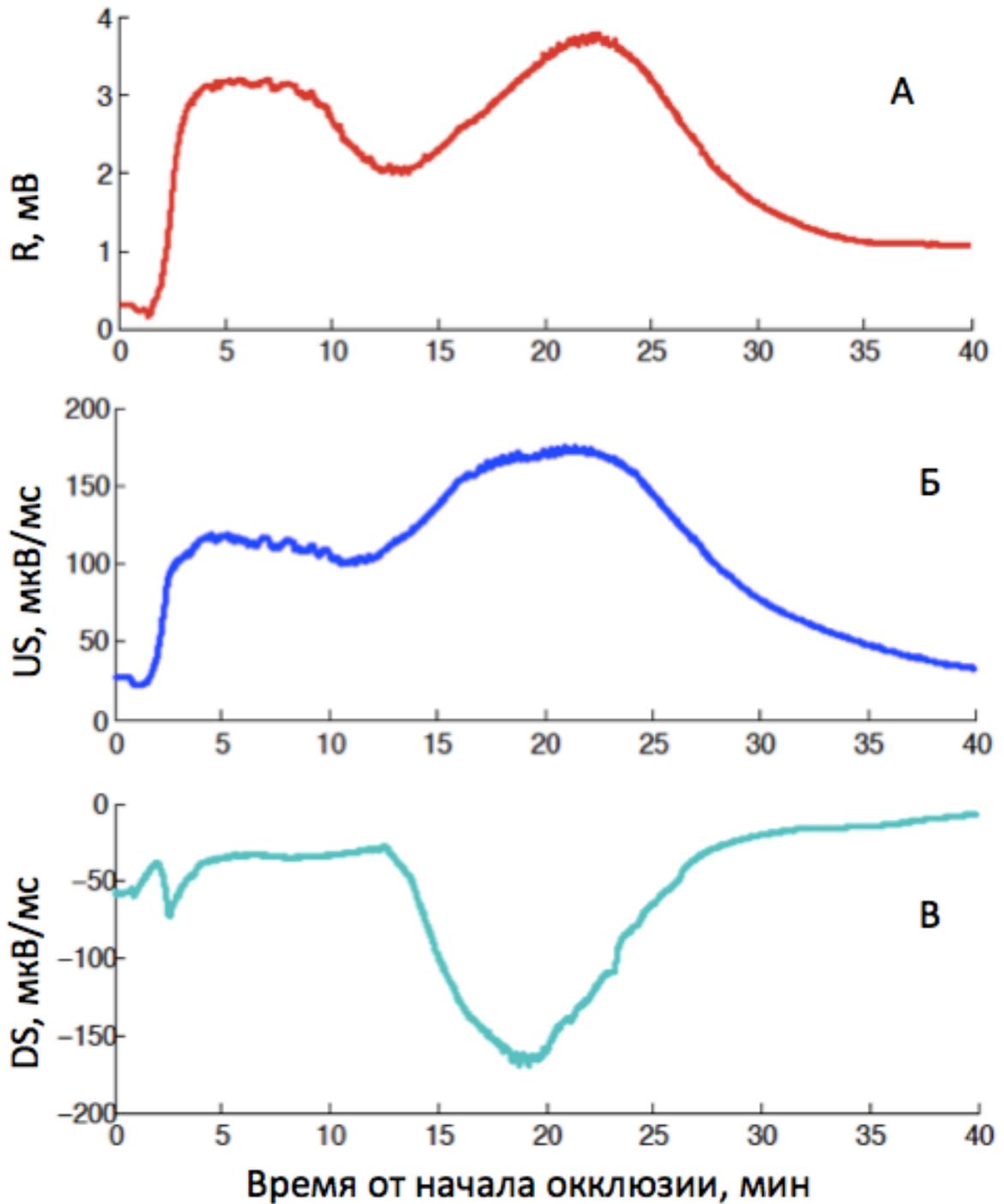


Рисунок 4.10 - Динамика амплитуды зубца R (А), показателей наклона восходящего колена зубца R (Б) и нисходящего колена зубца R (В) в отведении V_3 в ходе 40-минутной окклюзии ПМЖВ. Примечание: US-QRS upslope – наклон восходящего колена R, DS -QRS downslope – наклон нисходящего колена R

Динамика наклона нисходящего колена R-зубца отличается от описанной выше динамики амплитуды R-зубца и наклона его восходящего колена (Рисунок 4.10.В). Наклон нисходящего колена кратковременно становился круче в первые минуты от начала окклюзии, потом до 13й минуты окклюзии абсолютная величина наклона нисходящего колена R-зубца была близка к нулю. Затем наклон вновь начинал уменьшаться, достигая отрицательного пика отрицательных значений через 17-20 минут от начала окклюзии, и снова возвращался к значениям близким к нулю на протяжении всего оставшегося периода окклюзии. Визуально изначально крутой склон нисходящего колена зубца R становился положе в период 15-25 минут от начала окклюзии. Эти периоды изменения наклона нисходящего колена R-зубца соответствовали двум периодам уширения комплекса QRS.

Таким образом, изменения наклона восходящего колена зубца R преимущественно отражают изменения амплитуды зубца R, в то время как изменения наклона нисходящего колена зубца R являются следствием изменений как амплитуды комплекса QRS, так и его длительности, и деформации конечной части QRS комплекса.

При изучении корреляции ЭКГ-параметров, характеризующих деполаризацию с индексами объема поражения миокарда достоверной корреляции степени изменений амплитуды R-зубца с зоной риска выявлено не было ни на первом ($r=0,21$, $p=0,54$), ни на втором пике ее увеличения ($r=0,28$, $p=0,42$). Степень изменения наклона восходящего колена зубца также не коррелировала с объемом поражения миокарда ни на первом ($r=0,54$, $p=0,09$), ни на втором пике ($r=0,42$, $p=0,12$). Степень изменения наклона нисходящего колена зубца R имела отрицательную корреляцию с размером зоны риска ($r=-0,67$, $p=0,02$).

На рисунке 4.11 показана взаимная динамика изменений элевации ST, амплитуды зубца R и показателей наклона зубца R (рисунок 4.11). Видно, что элевация ST достигает своего пика раньше, чем разворачиваются основные изменения со стороны амплитуды R-волны и показателей наклона R-волны

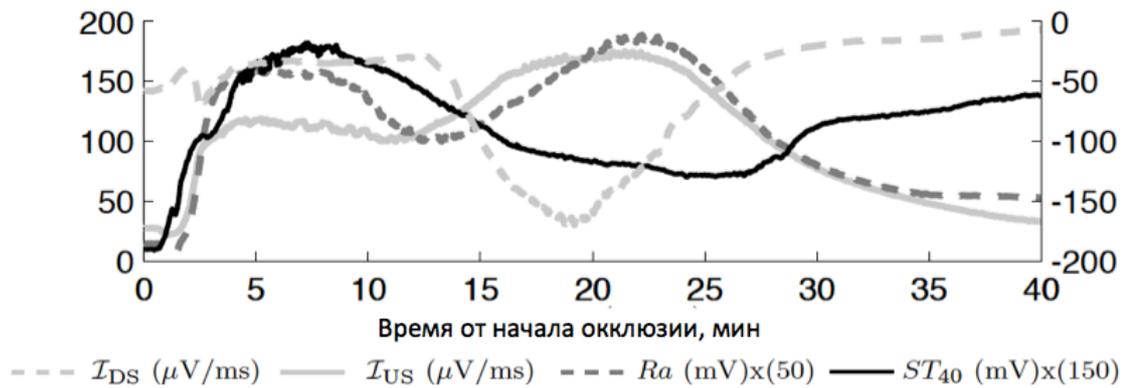


Рисунок 4.11 - Взаимная динамика амплитуды зубца R, показателей наклона восходящего и нисходящего колена зубца R и элевации сегмента ST в отведении V_3 в ходе 40-минутной окклюзии ПМЖВ. Примечание: DS- QRS downslope, US - QRS upslope, Ra-амплитуда R зубца, ST_{40} – величина смещения сегмента ST в точке J+40 мс

Динамика ширины комплекса QRS в ходе коронарной окклюзии в среднем по группе представлена на рисунке 4.12. 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 расширения QRS через $19,1 \pm 4,0$ минут от начала окклюзии.



Рисунок 4.12 – Динамика ширины QRS комплекса в ходе коронарной окклюзии в среднем по группе

Корреляции абсолютной величины ширины QRS комплекса на первом, раннем пике уширения с индексами площади поражения миокарда выявлено не было. Также не коррелировала с индексами поражения миокарда степень уширения QRS на первом пике. Степень уширения QRS комплекса на втором пике коррелировала с размером зоны риска ($r=0,55$, $p=0,017$). 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 ($r=0,55$, $p=0,018$) (Таблица 4.3, Рисунок 4.13). Корреляции показателей ширины комплекса QRS с индексом спасенного миокарда, рассчитанным как отношение финальной зоны некроза к зоне риска, выявлено не было.

Таблица 4.3 Корреляция показателей ширины QRS комплекса в ходе коронарной окклюзии с индексами площади поражения миокарда

	Зона риска		Площадь некроза	
	r	p	r	p
Максимальная ширина QRS на 1-м пике	0.48	0.058	0.38	0.147
Разница ширины исходно и на 1-м пике	0.50	0.051	0.34	0.197
Максимальная ширина QRS на 2-м пике	0.61	0.007	0.55	0.018
Разница ширины исходно и на 2-м пике	0.55	0.017	0.41	0.088

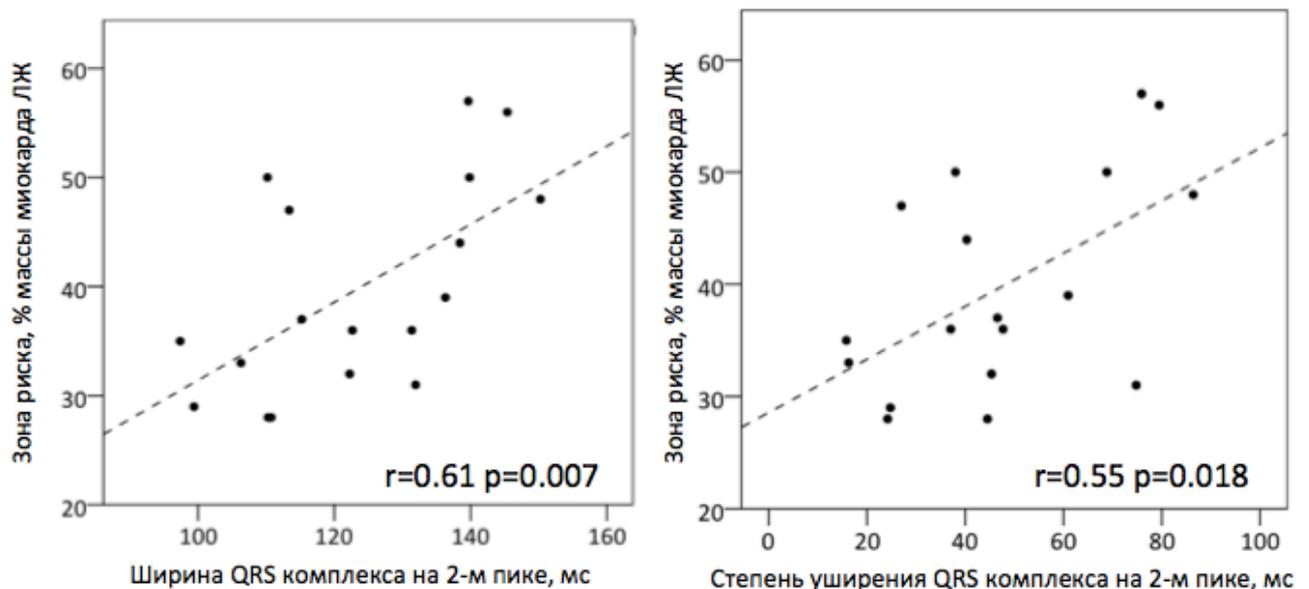


Рисунок 4.13 – Корреляция показателей ширины комплекса QRS на втором пике с размером зоны риска

Таким образом, основные изменения показателей деполяризации разворачиваются после достижения максимального уровня элевации ST. Амплитуда R-зубца и ширина комплекса QRS имеют двухфазную динамику в ходе коронарной окклюзии с ранним и отсроченным пиками. Показатели ширины комплекса QRS на втором, отсроченном пике уширения коррелируют с индексами

площади повреждения миокарда. Полученные данные подтверждают, что электрокардиографические показатели, характеризующие деполяризацию желудочков, должны учитываться при анализе ЭКГ у больного ОИМ с элевацией ST. Уширение QRS за счет его терминальной части является отражением далеко зашедшей ишемии и ишемического повреждения миокарда.

Глава 5. Динамика ST у больных ОИМ с элевацией ST при проведении первичной ангиопластики

Феномен реперфузионного пика регистрировался при проведении первичной ангиопластики в 38,6% случаев. Паттерн реперфузионного пика визуально не отличался от такового, наблюдавшегося в эксперименте (Глава 4) и в клинике при проведении системной тромболитической терапии (Глава 3), (рисунки 5.1-5.3).

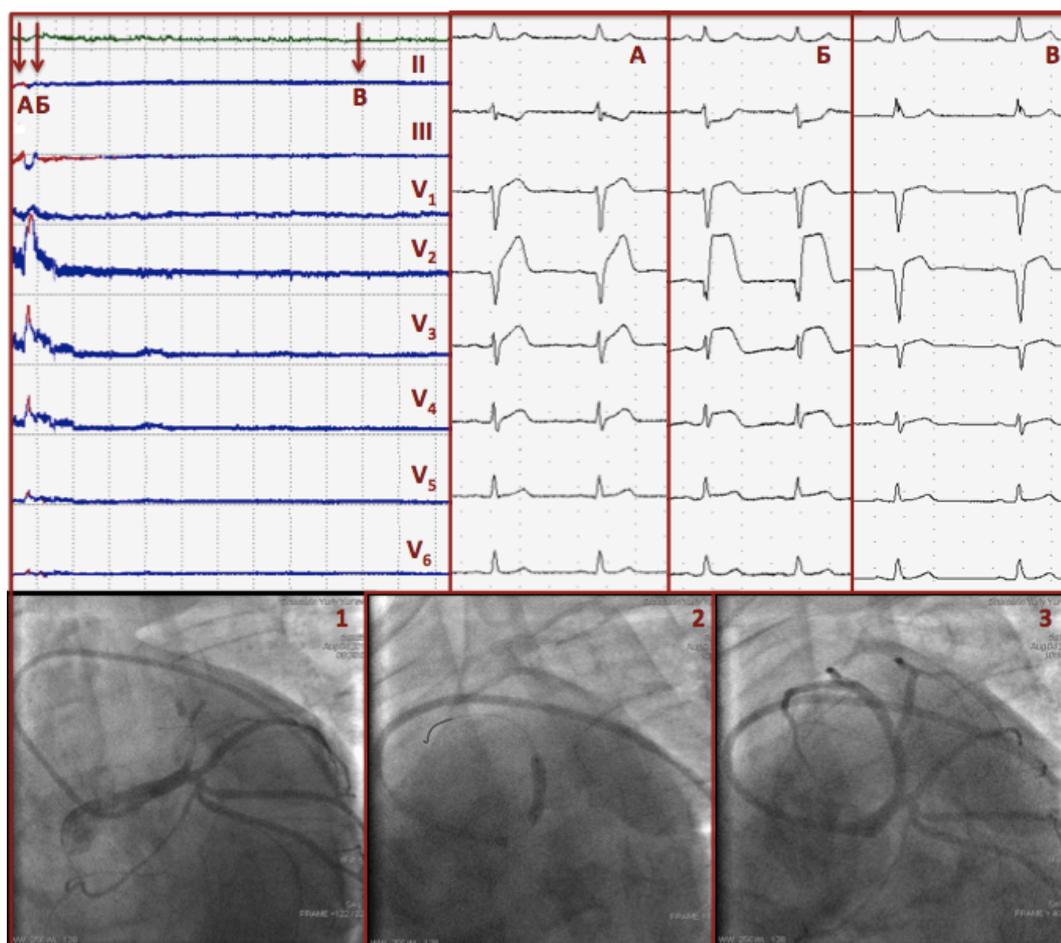


Рисунок 5.1- Динамика сегмента ST при проведении первичной ангиопластики у больного Ш., 41 года с ОИМ с элевацией ST передней локализации. Усугубление степени элевации ST непосредственно после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии -реперфузионный пик с последующим быстрым снижением. А-ЭКГ до реперфузии; Б-ЭКГ на высоте реперфузионного пика; В – ЭКГ после снижения ST (на графике показано стрелками).

На ангиограммах: 1-окклюзия ПМЖВ; 2-раздувание балона в инфаркт-связанной ПМЖВ; 3-восстановление кровотока ТІМІ ІІІ по ПМЖВ

Увеличение степени элевации ST начиналось непосредственно после открытия инфаркт-связанной артерии и достигало максимума через $5,3 \pm 3,2$ минуты. Величина элевации, измеренная в одном отведении с наиболее выраженной элевацией ST, возрастала на пике в среднем на $117 \pm 101\%$ (40-335%). Элевация ST на пике была максимальной в том же отведении, что и исходно до реперфузионной терапии. В тех случаях, когда на ЭКГ до реперфузии регистрировалась реципрокная депрессия ST, ее выраженность также значимо возрастала в момент реперфузии (рисунки 5.1-5.3). Суммарное смещение ST по всем отведениям с элевацией и реципрокной депрессией ST возрастало на реперфузионном пике на $148 \pm 159\%$ (32-560%) по сравнению с исходным уровнем до пика.

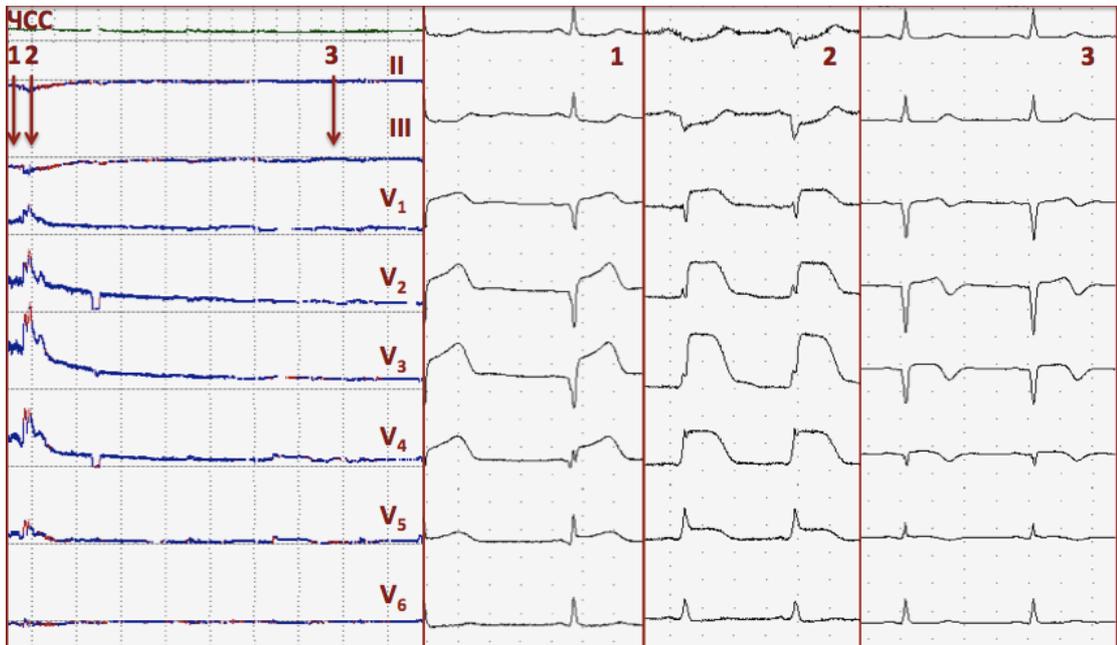


Рисунок 5.2 - Динамика сегмента ST при проведении первичной ангиопластики у больного К., 64 лет с ОИМ с элевацией ST передней локализации. Усугубление степени элевации ST непосредственно после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии -реперфузионный пик с последующим быстрым снижением. 1-ЭКГ до реперфузии; 2-ЭКГ на высоте реперфузионного пика; 3 – ЭКГ после снижения ST (на графике показано стрелками)

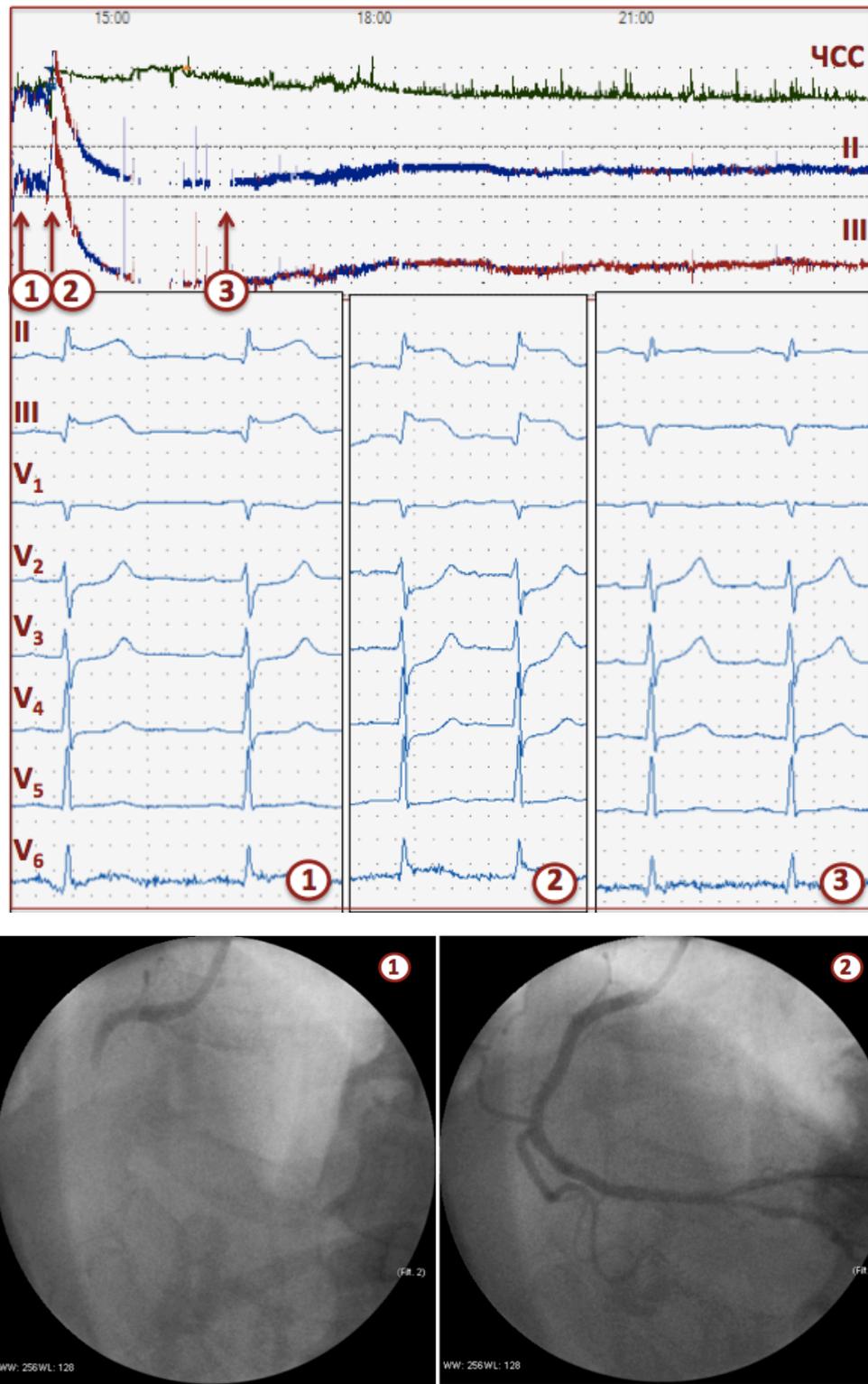


Рисунок 5.3 Реперфузионный пик при проведении первичной ангиопластики у больного Ш., 67 лет с ОИМ с элевацией ST нижней локализации. На верхней панели: 1-ЭКГ до реперфузии; 2-ЭКГ на высоте реперфузионного пика; 3 –ЭКГ после снижения ST (на графике показано стрелками). Ниже: 1–ангиограмма до реперфузии (проксимальная окклюзия ПКА); 2–полное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии

У пациентов с реперфузионным пиком чаще - в 93% - наблюдалась полная окклюзия инфаркт-связанной артерии (ИСА) и отсутствие кровотока по ней (TIMI 0), в то время как у пациентов без реперфузионного пика полная окклюзия ИСА с TIMI 0 отмечалась лишь в 49% случаев, $p=0,002$, остальные пациенты имели сохраненный резидуальный кровоток (TIMI I) (Таблица 5.1). Степень элевации ST в отведении, где она была наиболее выражена, составила у больных в группе с реперфузионным пиком 492 ± 261 мкВ, тогда как в группе без реперфузионного пика - 254 ± 153 мкВ, $p=0,002$. Доля пациентов, у которых величина элевации ST в одном отведении превышала 400 мкВ, составила в группе больных с реперфузионным пиком 52% по сравнению с 6,9% в группе без реперфузионного пика, $p=0,001$. Аналогично, суммарное смещение ST в отведениях с элевацией и реципрокной депрессией составило в группе больных с реперфузионным пиком 1990 ± 1098 мкВ, тогда как в группе без реперфузионного пика - 1062 ± 843 , $p=0,001$. Доля пациентов с суммарным смещением более 1500 мкВ составила в группе больных с реперфузионным пиком 78% по сравнению с 1% в группе без реперфузионного пика, $p<0,001$.

Группы не различались по возрасту, полу, частоте встречаемости гипертензии и сахарного диабета. Доля пациентов с перенесенным ОИМ и нестабильной стенокардией, предшествующей данному ОИМ, также не различалась между группами. Не было выявлено отличий между группами в отношении представленности многососудистого поражения коронарного русла, ПМЖВ как инфаркт-связанной артерии, локализации ОИМ, времени от развития симптомов до ЧКВ и доле пациентов с 3-ей градацией ишемии по Скларовскому-Бирнбауму.

Таблица 5.1- Клинические, ангиографические и ЭКГ-характеристики пациентов ОИМ с элевацией ST в зависимости от наличия или отсутствия реперфузионного пика в ходе первичной ангиопластики.

Характеристики	Реперфузионный пик, n=27	Без реперфузионного пика, n=43	p
Возраст	59±12	55±13	0,10
Пол (мужчины)	23 (86%)	37 (86%)	1,00
ОИМ в анамнезе	2 (7,4%)	7 (16,2%)	0,62
ГБ в анамнезе	20 (74%)	29 (67%)	1,00
Диабет	2 (7,4%)	3 (7,0%)	1,00
Нестабильная стенокардия, предшествующая ОИМ	13 (48%)	18 (42%)	0,72
Локализация (передний ОИМ)	16 (59%)	24 (56%)	1,00
Время от развития симптомов до ЧКВ, мин	492±261	254±152	0,72
Многососудистое поражение	16 (59%)	24 (56%)	1,00
ИСА ПМЖВ	16 (59%)	24 (56%)	1,00
Полная окклюзия ИСА, TIMI 0	25 (93%)	21 (49%)	0,002
ST одно отведение, мкВ	492±261	254±153	0,002
ST одно отведение>400 мкВ	14 (52%)	3 (6,9%)	0,001
ST сумма отведений мкВ	1990±1098	1062±843	0,001
ST сумма отведений>1500 мкВ	21 (78%)	6 (14%)	<0,001
3 ^я градация ишемии по Бирнбауму	7 (26%)	4 (9,3%)	0,12

Примечание: ОИМ-острый инфаркт миокарда; ГБ – гипертоническая болезнь; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИСА – инфаркт-связанная артерия

При однофакторном анализе 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; $p<0,001$) были ассоциированы с возникновением реперфузионного пика при восстановлении кровотока. 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) (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 - Факторы, ассоциированные с реперфузионным пиком в момент восстановления кровотока

Характеристики	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Полная окклюзия ИСА	10,18	2,00-51,90	0,005	12,06	1,50-96,94	0,019
Элевация ST > 400 мкВ	13,75	2,57-73,46	0,002	-	-	-
Суммарное смещение ST >1500 мкВ	18,4	4,27-79,34	<0,001	22,75	4,02-128,75	<0,001

Таким образом, при проведении первичной ангиопластики у больных ОИМ с элевацией ST реперфузионный пик регистрируется реже, чем при экспериментальном ОИМ с полной окклюзией и последующей одномоментной реперфузией ИСА. Факторами, предрасполагающими к его возникновению в клинике являются наличие полной окклюзии ИСА и значительной элевации ST, как проявления выраженности ишемии миокарда до реперфузии.

Глава 6. Распространенность и предикторы желудочковых аритмий при остром инфаркте миокарда с элевацией ST

6.1 Распространенность и распределение желудочковых аритмий в первые сутки инфаркта миокарда с элевацией ST при проведении реперфузионной терапии

В популяции госпитализированных с ОИМ с элевацией ST в ФМИЦ желудочковая экстрасистолия – одиночная и парная, регистрировалась на фоне проведения реперфузионной терапии и далее в течение первых суток инфаркта миокарда у всех обследованных пациентов. Частота экстрасистолии характеризовалась значительными межиндивидуальными колебаниями. При этом достоверных различий по частоте экстрасистолии и встречаемости других желудочковых нарушений ритма между пациентами, подвергнутыми системному тромболизису и первичной ангиопластике не наблюдалось. Одиночная желудочковая экстрасистолия с частотой более 30 в час регистрировалась у 31,5% пациентов. Среди пациентов, подвергнутых системному тромболизису, одиночная желудочковая экстрасистолия с частотой более 30 в час регистрировалась в 35,9%, а среди пациентов, перенесших первичную ангиопластику – в 25,5% ($p=0,3$).

Ускоренные идиовентрикулярные ритмы зарегистрированы в периоде реперфузии и далее в течение первых суток инфаркта миокарда у 73,8% пациентов, подвергшихся системному тромболизису и у 87,0% пациентов, перенесших первичную ангиопластику ($p=0,1$). Эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии регистрировались у 76,9% пациентов, подвергшихся системному тромболизису и у 84,8% пациентов, перенесших первичную ангиопластику ($p=0,2$). Фибрилляция желудочков развилась у 14 пациентов (8,8%), в том числе в периоде реперфузии у 1 пациента, во вторые сутки ОИМ у 2 пациентов.

Распределение желудочковых аритмий в течение первых суток инфаркта миокарда на фоне проведения реперфузионной терапии показано на рисунке 6.1.

При проведении системного тромболитизиса желудочковая эктопическая активность постепенно нарастала и достигала максимума через 6-7 часов от начала реперфузионной терапии (рисунок 6.1. А).

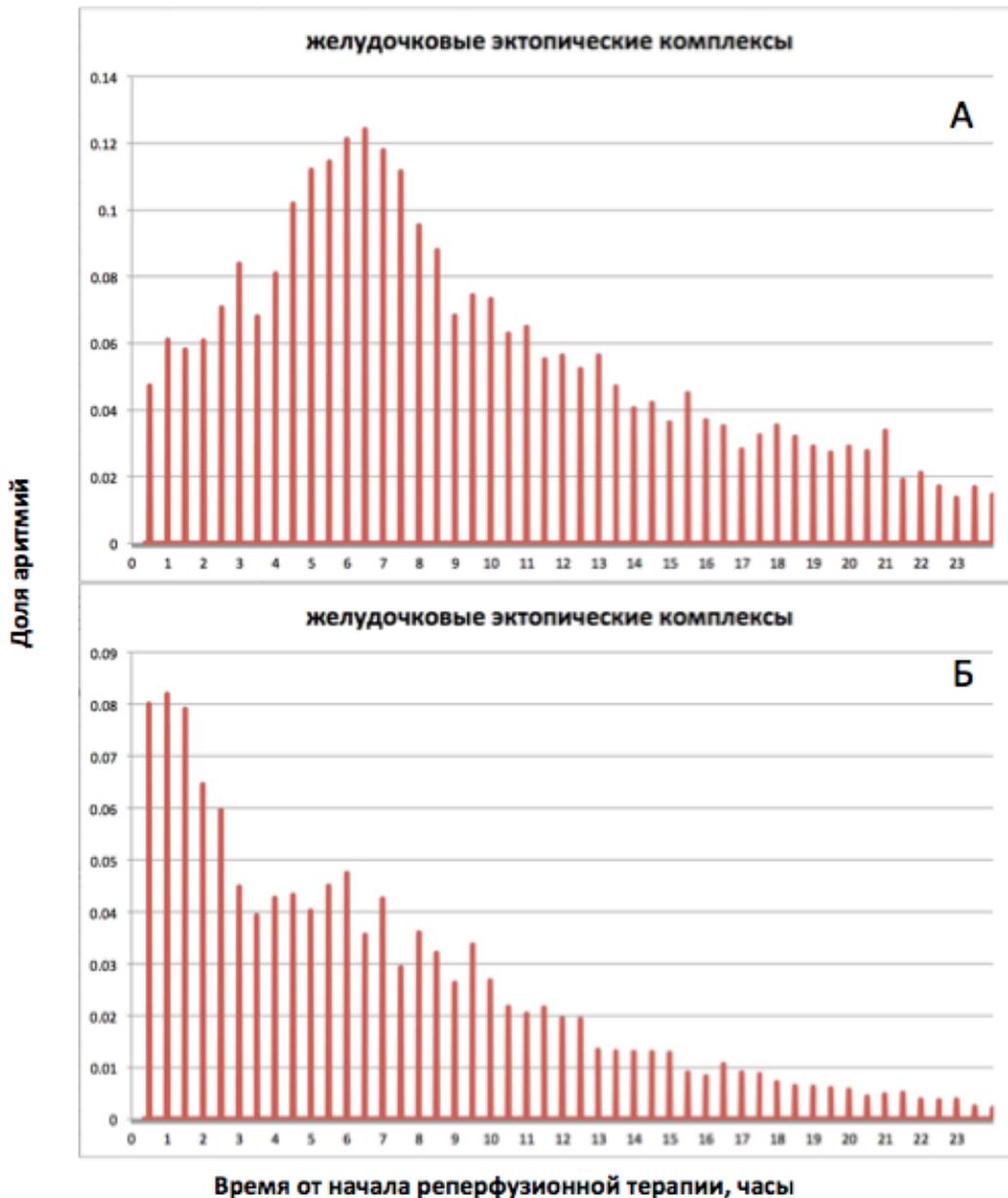


Рисунок 6.1- Желудочковая эктопическая активность у больных ОИМ с элевацией ST на фоне проведения системной тромболитической терапии (А) и первичной ангиопластики (Б)

При проведении первичной ангиопластики максимальное количество желудочковых эктопических комплексов регистрировалось в течение первых

полтора часов после открытия инфаркт-связанной артерии, затем их количество существенно снижалось через три часа после открытия артерии (рисунок 6.1.Б).

Наибольшее количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии наблюдалось в период от 3 до 12 часов с момента начала реперфузионной терапии с максимумом через 6 -7 часов (Рисунок 6.2. А, Б), после 16-го 17-го часа частота их регистрации снижалась.

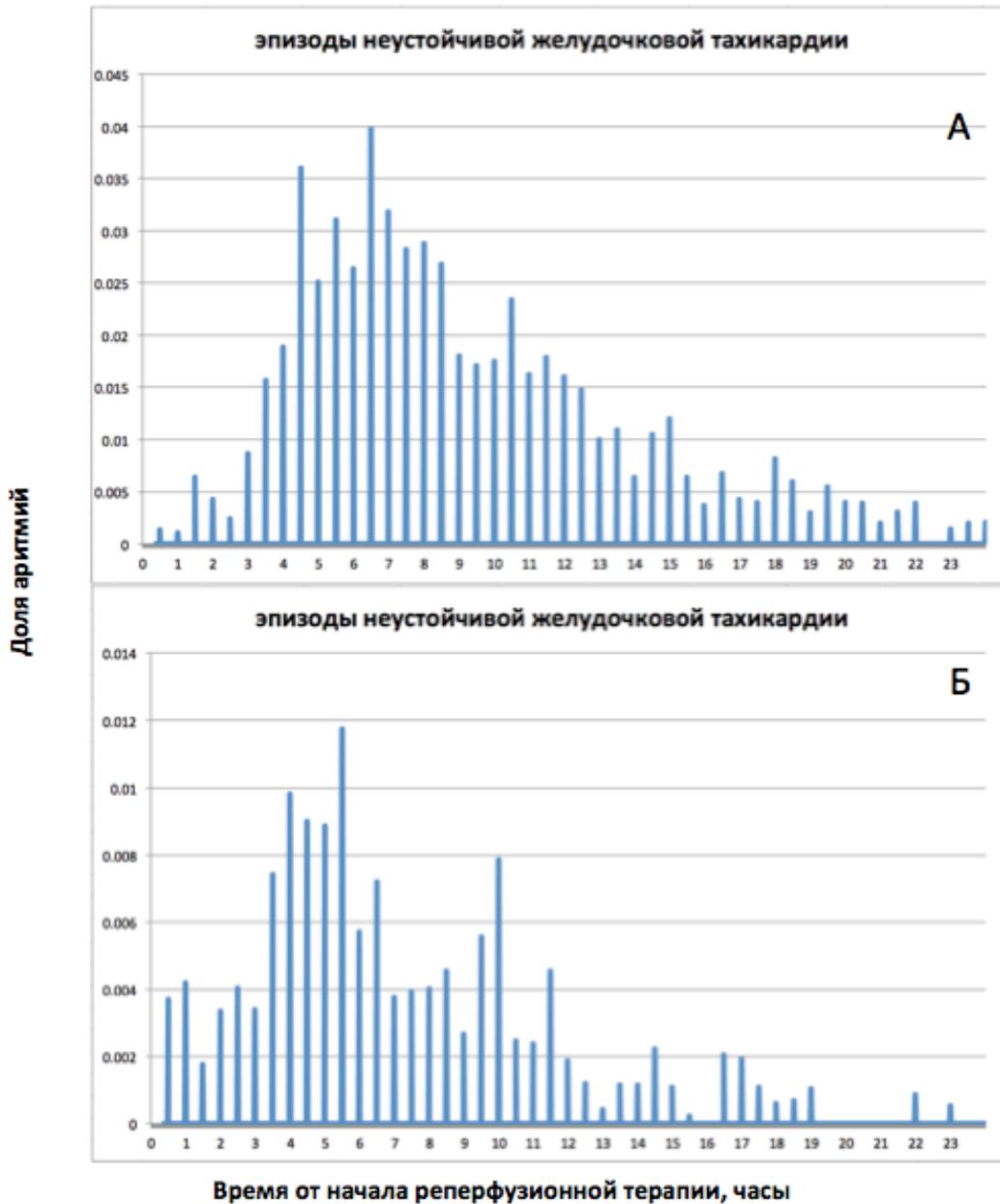


Рисунок 6.2 - Распределение эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии у больных ОИМ с элевацией ST на фоне у больных ОИМ с элевацией ST на фоне проведения системной тромболитической терапии (А) и первичной ангиопластики (Б)

Таким образом, пик регистрации эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии регистрируется отсроченно, спустя несколько часов от восстановления кровотока. Для изучения возможных патогенетических механизмов отсроченной регистрации аритмий мы исследовали динамику высвобождения биомаркеров некроза миокарда во время проведения реперфузионной терапии. Динамика уровня тропонина I до и в течение 10 часов системной тромболитической терапии была изучена у 28 пациентов. Эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии были зарегистрированы у 14 (50%) из них. При сопоставлении динамики тропонина с распределением аритмий мы обнаружили, что в 79% случаев (у 11 из 14 человек) пик регистрации эпизодов неустойчивой ЖТ совпадал с повышением уровня биомаркера. Ассоциацию распределения аритмий и динамики уровня тропонина I иллюстрируют рисунки 6.3 и 6.4.

Больная П., 52 лет госпитализирована с ОИМ с элевацией ST нижебоковой локализации. СТЛ начат через 190 минут от развития симптомов. Эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии регистрируются с 5-го-6-го часа от введения тромболитика, что совпадает по времени с повышением уровня тропонина I (Рисунок 6.3).

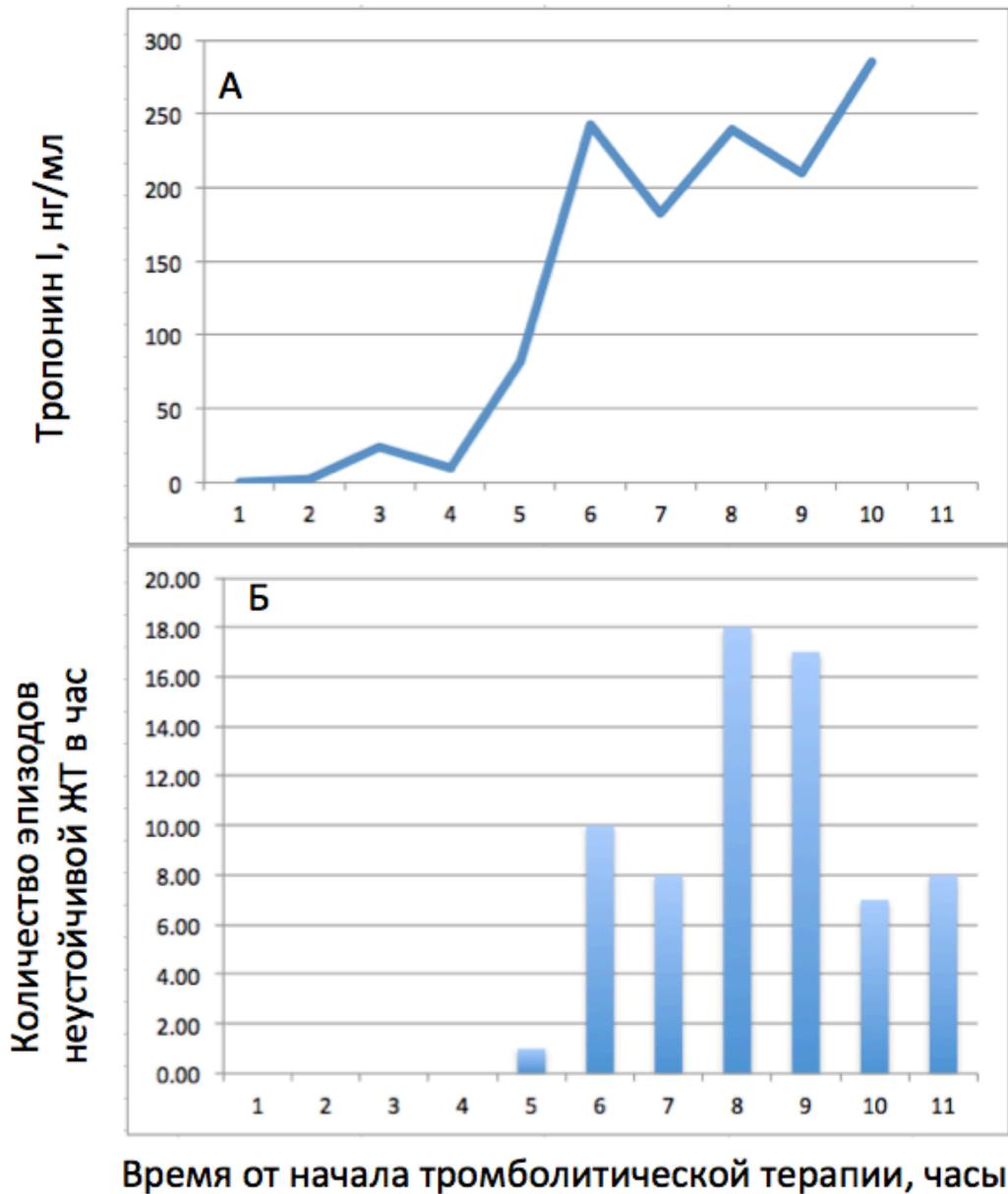


Рисунок 6.3 – Пример динамики тропонина I (А) и распределение эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (Б) у больной П., 52 лет с ОИМ с элевацией ST ниже-боковой локализации

Аналогичная зависимость между временем регистрации эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии и высвобождением тропонина I на фоне тромболитической терапии, начатой через 310 минут от начала болевого синдрома, прослеживается у пациента Е., 54 лет с ОИМ передне-боковой локализации (Рисунок 6.4).

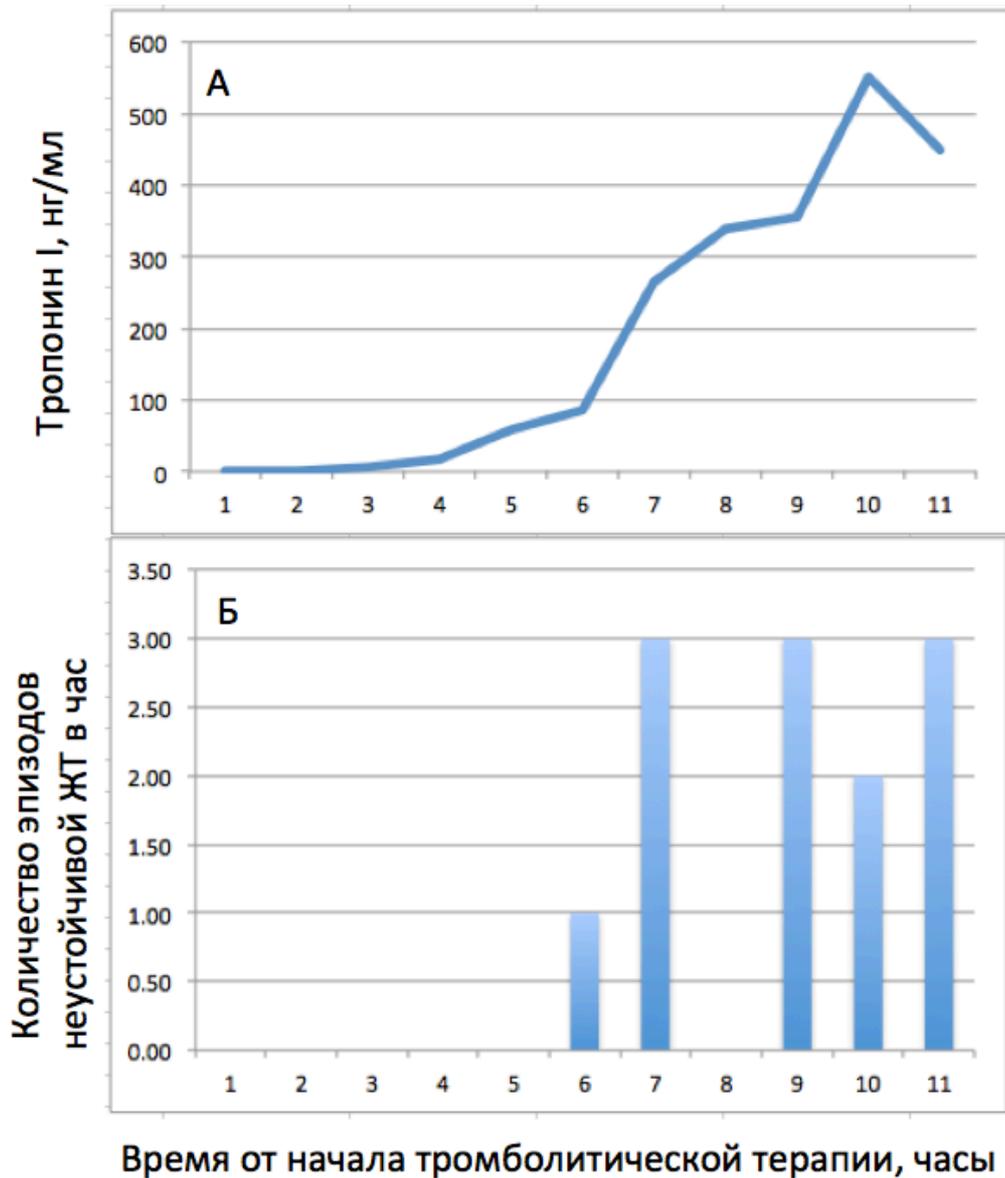


Рисунок 6.4 – Пример динамики тропонина I (А) и распределение эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (Б) у больного Е. 54 лет с ОИМ с элевацией ST передне-боковой локализации

Таким образом, желудочковая экстрасистолия и эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма регистрируются в первые сутки ОИМ у подавляющего количества пациентов, существенных различий в количестве нарушений ритма в зависимости от метода реперфузионной терапии не выявлено. Однако распределение желудочковых аритмий по времени возникновения зависит от метода реперфузионной терапии. При проведении ЧКВ пик регистрации желудочковой эктопической активности наблюдается непосредственно после процедуры, и дальше количество аритмий снижается, а при тромболитической терапии отмечается отсроченный по времени пик регистрации желудочковой эктопической активности.

В то время как пик общей желудочковой эктопической активности у больных ОИМ с элевацией ST, подвергнутых первичному ЧКВ, регистрируется сразу после процедуры, наибольшее количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии наблюдается отсроченно, и совпадает по времени с высвобождением биомаркера некроза миокарда. Отсроченное возникновение эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии подтверждает важность телеметрического наблюдения в течение не менее 16-17 часов после реперфузии.

У обследованных нами больных выраженное урежение синусового ритма регистрировалось во время восстановления кровотока только при нижней локализации инфаркта. Из 70 пациентов с нижней локализацией ОИМ у 17 (24%) была зарегистрирована синусовая брадикардия и паузы за счет остановки синусового узла: у 5 человек на фоне системного тромболизиса и у 12 на фоне первичной ангиопластики. Непосредственно в момент восстановления кровотока ЧСС снижалась с 75 ± 13 ударов в минуту до 38 ± 9 ударов в минуту, ($p < 0,001$), средняя степень изменения ЧСС составила 37 ± 15 ударов в минуту. Урежение ритма во всех случаях было кратковременным – менее минуты, тем не менее 7 пациентам вводился атропин.

Рисунок 6.5 иллюстрирует развитие синусовой брадикардии с паузами до 2397 мс у пациента с ОИМ ниже-боковой локализации.

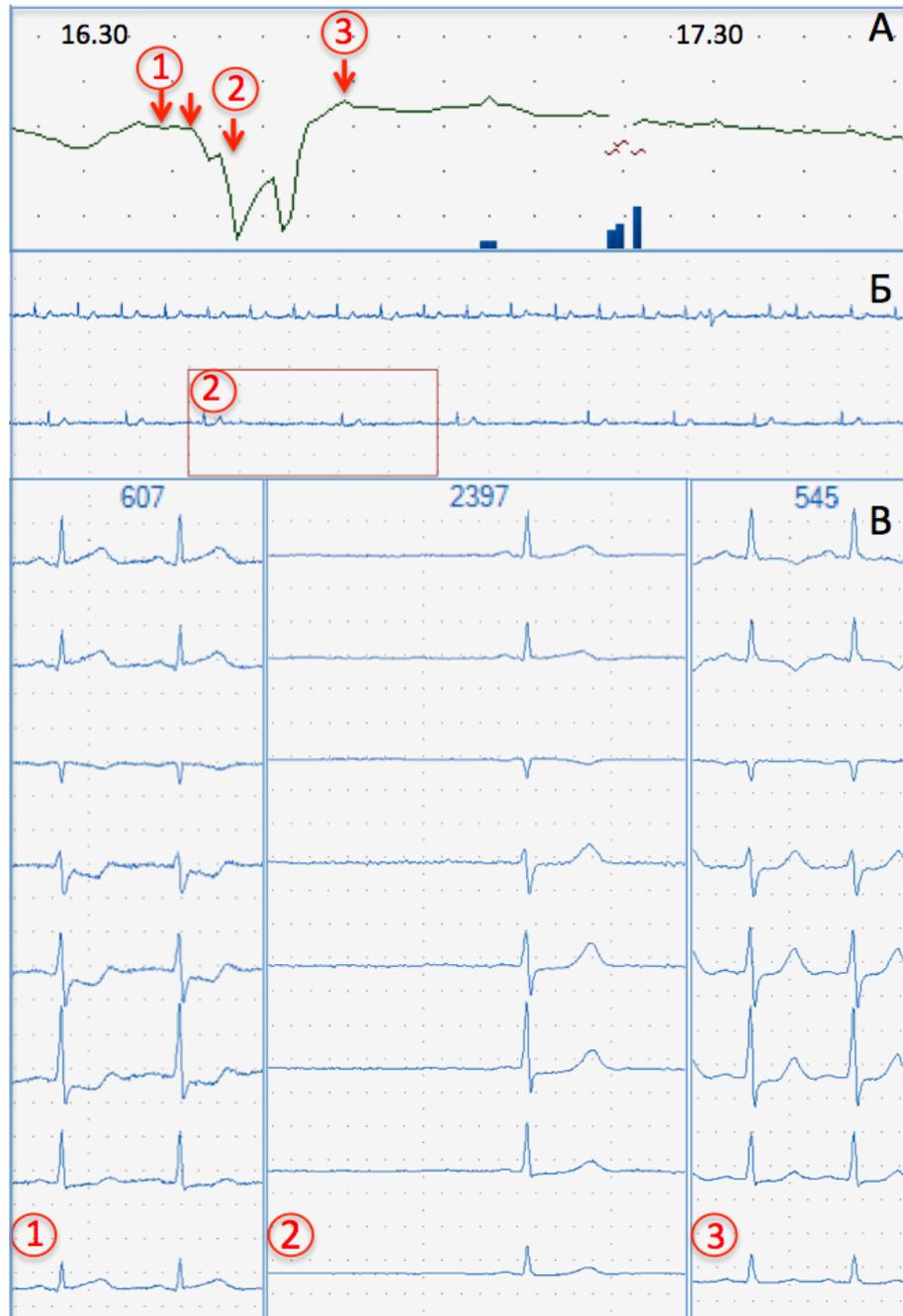


Рисунок 6.5. - Динамика ЧСС (А), строка ритма (Б) и примеры электрокардиограмм (В) больного 3. 63 лет с ОИМ с элевацией ST на фоне проведения первичной ангиопластики. (1) – до восстановления кровотока; стрелкой без обозначения показано время восстановления кровотока; (2) – эпизод выраженной синусовой брадиаритмии с паузами за счет остановки синусового узла до 2397 мс; (3) – через 15 минут после восстановления кровотока (объяснения в тексте)

Пациент 3. 63 лет был доставлен в клинику ФМИЦ через 240 минут от развития ангинозных болей. Коронароангиография выявила полную окклюзию правой коронарной артерии. Кровоток восстановлен через 300 минут от развития симптомов ОИМ. Восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии сопровождалось кратковременным урежением ритма с 99 ударов в минуту до 37 ударов в минуту, регистрацией пауз до 2397 мс с последующим учащением ЧСС до 110 ударов в минуту.

Вероятность развития брадикардии во время восстановления кровотока не зависела от возраста и пола пациентов, наличия ОИМ и нестабильной стенокардии в анамнезе, вида реперфузии, времени от развития симптомов до восстановления кровотока, степени элевации ST до реперфузии. Единственным предиктором развития брадикардии и пауз за счет остановки синусового узла была полная окклюзия инфаркт-связанной артерии с TIMI 0 (OR 8,8; 95%CI 1,06-73,04; p=0,044).

Таким образом, синусовая брадиаритмия, паузы за счет остановки синусового узла наблюдаются при восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии только у больных с нижней локализацией инфаркта, предиктором их возникновения является полная окклюзия инфаркт-связанной артерии.

6.2 Предикторы фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST

В связи с высокой распространенностью и благоприятным течением желудочковой экстрасистолии и коротких эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии у больных ОИМ с элевацией ST, их прогнозирование лишено большой практической значимости. В то же время, необходимо прогнозировать развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий: устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, вносящих основной вклад в летальность пациентов в остром периоде ОИМ.

Ввиду небольшого количества пациентов с ФЖ в популяции больных ОИМ с элевацией ST, госпитализированных в ФМИЦ им В.А.Алмазова, предикторы фибрилляции желудочков были изучены на группе из 1718 больных ОИМ с элевацией ST, проходивших лечение в клинике Лундского Университета. Фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия, потребовавшая дефибрилляции, развились в первые 48 часов от развития инфаркта миокарда у 121 пациента, что составило 7,0% от включенных в исследование (группа ФЖ/ЖТ).

Наиболее часто ФЖ развивалась до реперфузии - у 73 пациентов (4,2%), включая как случаи ФЖ на догоспитальном этапе, так и после поступления в клинику. Реперфузионная ФЖ была зарегистрирована у 26 пациентов (1,5%). После окончания первичной ангиопластики ФЖ возникла у 22 пациентов, из которых у 17 эпизод ФЖ развился в первые сутки, а у пяти – во вторые (Рисунок 6.6). В общей сложности, у 96% пациентов, перенесших ФЖ, аритмия развилась в первые сутки инфаркта миокарда.

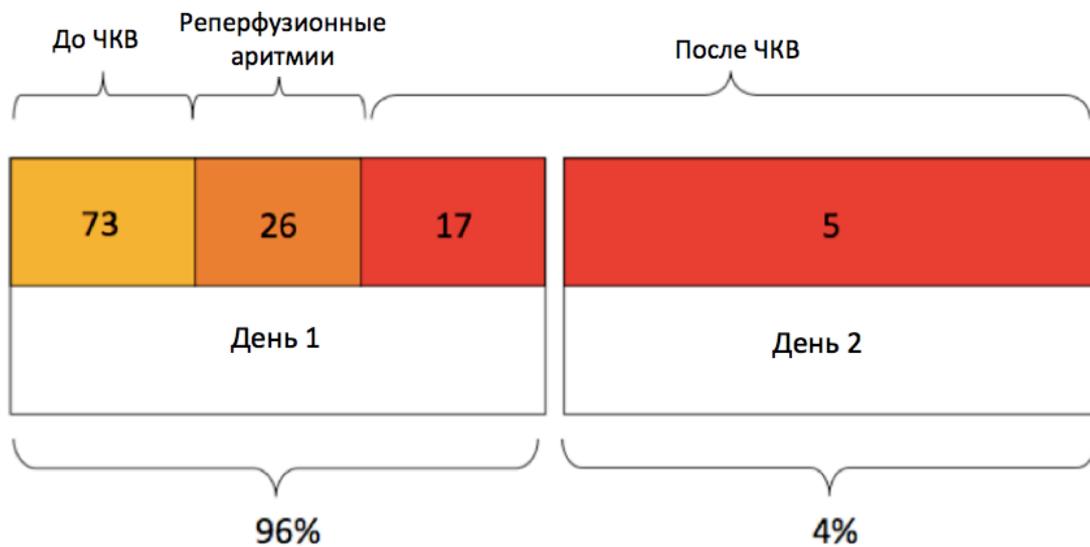


Рисунок 6.6 - Распределение эпизодов фибрилляции желудочков при ОИМ с элевацией ST. Из 121 случаев ФЖ, у 73 пациентов ФЖ возникла до ЧКВ, у 26 человек ФЖ сопровождала реперфузию, у 22 человек возникла после ЧКВ. В первые сутки от развития симптомов ОИМ возникло 96% от общего количества ФЖ. Примечание: ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

Возраст пациентов в группе ФЖ оказался равным $65,1 \pm 11,4$ лет, 72,7% обследованных составили мужчины (Таблица 6.1). Возраст пациентов без ФЖ (1597 человек) составил $64,9 \pm 11,6$ лет, 69,8% обследованных - мужчины. Группы достоверно не отличались по полу и возрасту, индексу массы тела.

С точки зрения анамнеза, в группе пациентов с ФЖ оказалась достоверно выше частота ранее перенесенного инфаркта миокарда (25,6% по сравнению с 13,8% в группе без ФЖ/ЖТ, $p < 0,001$). По частоте ранее проведенной реваскуляризации миокарда: как ангиопластики и стентирования, так и аорто-коронарного шунтирования, а также по наличию таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и наличию инсульта в анамнезе группы достоверно не различались.

Таблица 6.1 - Клинические характеристики пациентов в группах фибрилляции желудочков и без жизнеугрожающих аритмий в первые 48 часов ОИМ с элевацией ST

Характеристики	Без ФЖ	ФЖ	p -value
Возраст, лет	$64,9 \pm 11,6$	$65,1 \pm 11,4$	0,657
Пол, мужской	1115 (69,8%)	88 (72,7%)	0,501
ИМТ	$27,0 \pm 4,5$	$26,2 \pm 4,4$	0,616
Анамнез:			
Перенесенный ОИМ	221 (13,8%)	31 (25,6%)	<0,001
ЧКВ в анамнезе	154 (9,6%)	16 (13,2%)	0,204
АКШ в анамнезе	62 (3,9%)	8 (6,6%)	0,146
ХСН	46 (2,9%)	5 (4,1%)	0,436
ОНМК в анамнезе	104 (6,5%)	10 (8,3%)	0,460
Артериальная гипертензия	637 (40,0%)	52 (43,0 %)	0,522
Сахарный диабет	196 (12,3%)	9 (7,5%)	0,118
Курение	526 (34,4%)	42 (43,3%)	0,093
Курение в прошлом	511 (33,4%)	33 (34%)	

Продолжение таблицы 6.1

Терапия при поступлении:			
β -блокаторы	397 (25,5%)	50 (44,2%)	<0,001
ИАПФ/ БРА	319 (20,0%)	25 (20,7%)	0,856
Дигоксин	21 (1,3%)	5 (4,3%)	0,011
Аспирин	377 (24,0%)	45 (39,1%)	<0,001
Статины	282 (18,0%)	32 (28,1%)	0,007
Нитраты	55 (3,5%)	6 (5,2%)	0,342
Клинические характеристики при поступлении:			
Локализация ОИМ, передний ОИМ	470 (48,8%)	54 (47,0%)	0,708
Время симптома - ЧКВ	215 (249)	167 (130)	0,019
Сердечная недостаточность (Killip)			
I	1243 (92,8%)	76 (81,7%)	<0,001
II	63 (4,7%)	4 (4,3%)	
III	17 (1,3%)	4 (4,3%)	
IV	17 (1,3%)	9 (10%)	
Фибрилляция предсердий	97 (6,2%)	11 (10,4%)	0,092
ЧСС при поступлении	75 (24)	74 (29)	0,551
АД систолическое	143 (35)	120 (40)	<0,001
Фракция выброса			
>50	659 (47,4%)	39 (38,2%)	0,022
40-49	342 (24,6%)	28 (27,5%)	
30-39	274 (19,7%)	18 (17,6%)	
<30	116 (8,3%)	17 (16,7%)	
ВАБК	58 (3,6)	24 (19,8%)	<0,001
Компрессия грудной кетки (Lucas)	22 (1,4)	32 (26,4%)	<0,001
Лабораторные показатели при поступлении:			
Креатинин	79 (25)	81 (28)	0,023
С-реактивный белок	5,0 (11)	3,0 (16)	0,936

Продолжение таблицы 6.1

Холестерин	4,6 (1,6)	4,3 (1,6)	0,002
Триглицериды	1,3 (0,8)	1,25 (0,8)	0,294
ЛПВП	1,1 (0,4)	1,0 (0,4)	0,013
ЛПНП	2,8 (1,3)	2,6 (1,0)	0,014
Глюкоза	7,0 (2,3)	7,3 (3,9)	0,001
Гемоглобин	139 (22)	139 (23)	0,344

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ХСН – хроническая застойная сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ВАБК – внутриаортальная балонная контрпульсация; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности. Данные приведены как средние±стандартное отклонение, или медиана (интерквартильный размах) в случае распределения, отличного от нормального. Частота изучаемого признака приведено как абсолютное число в группе (%)

Пациенты из группы ФЖ на момент поступления в клинику достоверно чаще получали β-блокаторы (44,2% по сравнению с 25,5% в группе без ФЖ, $p<0,001$), аспирин (39,1% в группе ФЖ по сравнению с 24,0% в группе без ФЖ, $p<0,001$), дигоксин (4,3% по сравнению с 1,3% в группе без ФЖ, $p=0,011$) и статины (28,1% по сравнению с 18% в группе без ФЖ, $p=0,007$). Наиболее вероятно, это обусловлено наличием кардиоваскулярной патологии, предшествующей развитию инфаркта миокарда, послужившего причиной госпитализации, в частности перенесенного ОИМ в анамнезе. Группы достоверно

не различались по частоте приема ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину и нитроглицерина.

При анализе значений лабораторных показателей при поступлении выяснилось, что уровень креатинина крови был выше в группе ФЖ (медиана 81, интерквартильный размах 28), чем в группе без ФЖ (медиана 79, интерквартильный размах 25), $p=0,023$. Также у пациентов с ФЖ был выше уровень глюкозы крови при поступлении (медиана 7,3, интерквартильный размах 3,9 против медианы 7,0, интерквартильного размаха 2,3 в группе без ФЖ). Группы достоверно не различались по уровню гемоглобина и с-реактивного белка. Средний уровень калия крови при поступлении в группе ФЖ составил $3,8 \pm 0,5$ ммоль/л, при этом 88% пациентов из группы ФЖ имели нормокалиемию при поступлении.

Распределение по локализации инфаркта миокарда не отличалось между группами пациентов с ФЖ и без ФЖ, передняя локализация составила 47-48,8%. При анализе данных коронароангиографии оказалось, что доля пациентов с ПМЖВ, ПКА и ОА, как инфаркт-связанной артерией также достоверно не различалась между группами (таблица 6.2).

Таблица 6. 2 - Ангиографические характеристики в группах фибрилляции желудочков и без жизнеугрожающих аритмий в первые 48 часов ОИМ с элевацией ST

Характеристики	Без ФЖ	ФЖ
Инфаркт-связанная артерия:		
ПМЖВ	628 (43,4%)	47 (40,9%)
ОА	221 (15,3%)	12 (10,4%)
ПКА	570 (39,4%)	52 (45,2%)
Ствол ЛКА	5 (0,3%)	3 (2,6%)*
Шунты	22 (1,5%)	1 (0,9%)

Продолжение таблицы 6.2

Шунты	22 (1,5%)	1 (0,9%)
Характеристика стеноза инфаркт-связанной артерии:		
Окклюзия давностью <3 месяцев	1036 (70%)	91 (77,8%)
Неоокклюзирующий стеноз	416 (28,4%)	24 (20,5%)
Хроническая окклюзия	12 (0,8%)	2 (1,7%)
Количество пораженных сосудов:		
Однососудистое поражение	638 (43,9%)	39 (33,9)**
Двухсосудистое поражение	398 (27,4%)	31 (27,0%)
Трехсосудистое поражение	285 (19,6%)	24 (20,9%)
Поражение ствола ЛКА	95 (6,5%)	17 (14,8%)*
Отсутствие стенозов	36 (2,5%)	4 (3,5%)

Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия,
* $p < 0,01$, ** $p < 0,05$

Пациенты группы ФЖ имели более тяжелое поражение коронарного русла: у них чаще выявлялся стеноз ствола левой коронарной артерии (14,8% против 6,5% в группе без ФЖ), $p < 0,01$ и реже обнаруживалось однососудистое поражение (33,9% против 43,9% в группе без ФЖ), $p < 0,05$. Отсутствие стенозов коронарных артерий выявлялось в 2,5-3,5% без существенных различий между группами. Доля пациентов с неоокклюзирующим стенозом инфаркт-связанной артерии также достоверно не отличалась между группами и составляла 20,5-28,4%. Наибольшее число пациентов (70-77,8%) имели острую окклюзию инфаркт-связанной артерии. Все 26 пациентов с реперфузионными аритмиями имели острую окклюзию инфаркт-связанной артерии. Доля хронических окклюзий составила 0,8-1,7% без достоверных отличий между группами.

Пациенты группы ФЖ в целом представляли собой более тяжелый контингент. Средние цифры систолического артериального давления при

поступлении в группе ФЖ (медиана 120 мм рт ст, интерквартильный размах 40 мм рт ст) были достоверно ниже, чем в группе без ФЖ (медиана 144 мм рт ст, с интерквартильный размах 35 мм рт ст). Пациенты с ФЖ достоверно чаще имели низкую фракцию выброса по данным ЭХОКГ: ФВ<30% была выявлена у 16,2% пациентов в группе ФЖ и только у 8,0% пациентов без ФЖ, $p=0,005$. Кардиогенный шок развивался у 10,0% пациентов из группы ФЖ и только у 1,3% пациентов из группы без ФЖ, $p<0,001$. Пациентам с ФЖ достоверно чаще проводилась внутриаортальная балонная контрпульсация (19,8% против 3,6%, $p<0,001$) и закрытый массаж сердца с использованием аппарата LUCAS (26,4% против 1,4%, $p<0,001$). Время от развития симптомов до открытия инфаркт-связанной артерии оказалось достоверно более коротким в группе ФЖ (медиана 167 минут, интерквартильный размах 130 минут), чем в группе без ФЖ (медиана 215 минут, интерквартильный размах 249 минут), $p=0,019$.

При однофакторном анализе факторами, ассоциируемыми с развитием ФЖ оказались: курение, перенесенный ОИМ в анамнезе, поражение ствола левой коронарной артерии, уровень креатинина и терапия аспирином, β -блокаторами, дигоксином и статинами на момент поступления. По данным многофакторного анализа с развитием ФЖ ассоциировались: курение (OR 2,82, $p=0,001$, 95% CI 1,49-5,32), терапия β -блокаторами (OR=2,54, $p<0,001$, 95%CI 1,59-4,05), прием дигоксина (OR=4,57, $p=0,006$, 95%CI 1,54-13,53) и наличие стеноза ствола левой коронарной артерии (OR=3,04, $p=0,001$, 95% CI 1,58-5,85). (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 - 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	-	-	-

Продолжение таблицы 6.3

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: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ЛКА – левая коронарная артерия

Предикторы фибрилляции желудочков в периоде реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией ST

Как было описано выше, в период с 2007 по 2009 годы среди больных ОИМ с элевацией ST, госпитализированных для первичной ангиопластики в клинику Лундского Университета, ФЖ в периоде реперфузии возникла у 26 пациентов. Чтобы увеличить доказательную силу исследования, посвященного оценке предикторов реперфузионной ФЖ, мы решили расширить выборку пациентов с ФЖ во время реперфузии за счет включения когорты пациентов, перенесших реперфузионную ФЖ в 2010-2012 гг.

Нами была проанализирована частота развития реперфузионной ФЖ в различные годы: с 2007 по 2012 год (рисунок 6.7). Среди 3724 пациентов, госпитализированных в этот период, 71 (1,9%) перенесли реперфузионную ФЖ.

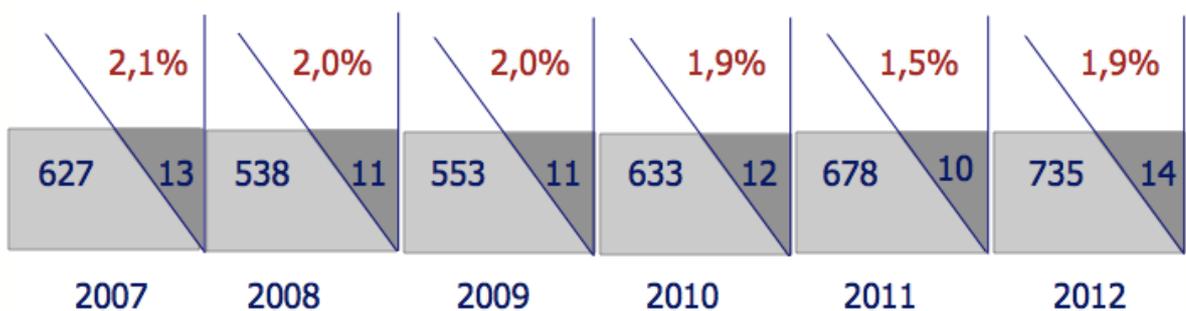


Рисунок 6.7 – частота развития ФЖ во время реперфузии в различные годы

Видно, что встречаемость реперфузионной ФЖ по данным разных лет достаточно стабильна и составляет от 1,5% до 2,1%. Несмотря на прогресс в развитии технологий диагностики и лечения ОИМ с элевацией ST (внедрение новых антитромботических препаратов, увеличение доли радиального доступа при ЧКВ) структура оказания помощи больным ОИМ с элевацией ST принципиально не изменилась за эти годы, в частности, инвазивная стратегия была адаптирована в Клинике Лундского Университета задолго до 2007 года.

Таким образом, группу реперфузионной ФЖ (рФЖ) составили 71 пациента. В качестве контрольной группы мы рассматривали пациентов без жизнеугрожающих аритмий, госпитализированных в клинику в течение 2007 года. Клинические характеристики были проанализированы для всех 685 пациентов (71 в группе рФЖ и 614 без рФЖ). ЭКГ при поступлении были доступны для 567 пациентов (55 в группе рФЖ и 512 без рФЖ), среди них 459 зарегистрировано в стационаре при поступлении, а 108 – на догоспитальном этапе. Два пациента из группы без реперфузионной ФЖ были исключены из анализа в связи с наличием ритма кардиостимулятора. Оценка показателей реполяризации, включающих уровень сегмента ST и QT интервал, проводилась только у пациентов без полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ)/ПБЛНПГ– у 489 пациентов (42 в группе реперфузионной ФЖ и 447 без реперфузионной ФЖ). Исторические ЭКГ оказались доступны для 447 пациентов: 40 из группы реперфузионной ФЖ и 407 из группы без реперфузионной ФЖ.

Пациенты, у которых в ходе реперфузии развилась ФЖ, чаще имели в анамнезе перенесенный ОИМ и принимали аспирин и β -блокаторы (Таблица 6.4). Они чаще переносили ФЖ либо на догоспитальном этапе, либо в стационаре, но до ЧКВ. Одиннадцать пациентов из 71 в группе реперфузионной ФЖ перенесли как ФЖ до ЧКВ, так и реперфузионную ФЖ, что, по-видимому, свидетельствует об их повышенной уязвимости к желудочковым аритмиям при ишемии. Остальные 60 пациентов не переносили ФЖ до ЧКВ, но пострадали от реперфузионной ФЖ.

Таблица 6.4 – Клинические и ангиографические характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ФЖ во время реперфузии

Характеристики	ФЖ во время реперфузии		p-value
	рФЖ (n=71)	Без рФЖ (n=614)	
Возраст (лет)	68±12	66±12	0,36
Мужчины	52 (73%)	430 (70%)	0,68
ОИМ в анамнезе	15 (22%)	80 (13%)	0,04
ГБ	31 (46%)	244 (40%)	0,36
ОНМК	6 (9,0%)	46 (7,5%)	0,63
ХСН	4 (6,0%)	17 (2,8%)	0,14
Сахарный диабет	5 (8%)	67 (11%)	0,53
В-блокаторы	25 (40%)	159 (27%)	0,02
Аспирин	24 (38%)	149 (25%)	0,03
Дигоксин	2 (3,2%)	8 (1,3%)	0,24
Курение	24 (73%)	392 (67%)	0,57
СН при поступлении Killip>1	7 (13%)	47 (10%)	0,045
Креатинин при поступлении (ммоль/л)	97±51	87±30	0,15
К ⁺ при поступлении (ммоль/л)	3,8±0,5	3,9±0,4	0,002
Гипокалиемия при поступлении	4 (5,8%)	14 (2,7%)	0,14
ФЖ до реперфузии	11 (16%)	26 (4%)	0,001
Время симптомы-баллон	185 (164)	227 (254)	0,006
Время симптомы-баллон <360 мин	51 (84%)	359 (70%)	0,025
Многососудистое поражение	42 (64%)	303 (55%)	0,19
Стеноз ствола ЛКА	10 (15%)	34 (6%)	0,02
ИСА ПКА	34 (49%)	226 (41%)	0,2

Примечания: встречаемость признака представлена в виде: n (%), количественные переменные в виде: среднее ±стандартное отклонение или медиана [IQ] (в случае распределения, отличного от нормального). Сокращения: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ГБ – гипертоническая болезнь; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН-хроническая сердечная недостаточность; СН – сердечная недостаточность; ЛКА-левая коронарная артерия; ИСА-инфаркт-связанная артерия; ПКА-правая коронарная артерия

Различий между группами по возрасту, полу, доле курильщиков, доле пациентов с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, ОНМК в анамнезе выявлено не было. Группы не различались также по процентной представленности больных с анамнезом хронической сердечной недостаточности, больных, принимавших дигоксин на момент поступления и больных с наличием явлений сердечной недостаточности при поступлении (Киллип класс >1). Уровень креатинина сыворотки крови, определенный при поступлении не различался между группами. Уровень калия крови при поступлении был достоверно ниже у пациентов группы реперфузионной ФЖ - $3,8 \pm 0,5$ по сравнению с $3,9 \pm 0,4$ в группе без реперфузионной ФЖ, $p=0,002$, при этом оставаясь в нормальных пределах в обеих группах. Отмечалась тенденция к большей доле пациентов с гипокалиемией в группе реперфузионной ФЖ.

Пациенты с ФЖ во время реперфузии демонстрировали более короткое время от развития симптомов до ЧКВ, чаще имели нижнюю локализацию инфаркта и стеноз ствола левой коронарной артерии по данным коронароангиографии. Доля пациентов с многососудистым поражением коронарного русла достоверно не различалась между группами.

Длительность QRS-комплекса на ЭКГ, зарегистрированной до и вне связи с инфарктом, была больше у пациентов с ФЖ по время реперфузии (Таблица 6.5). Только у одного пациента из группы реперфузионной ФЖ на ЭКГ до ОИМ был зафиксирован подъем точки J, отвечающий критериям синдрома ранней реполяризации.

Пациенты с ФЖ, осложнившей реперфузию, имели большую элевацию ST до ЧКВ: элевация в одном отведении с наибольшей элевацией составила $498 [330]$ мкВ против $300 [261]$ мкВ, а суммарное смещение ST по все отведениях: $2289 [1933]$ мкВ против $1518 [1205]$ мкВ в группах реперфузионной ФЖ и без реперфузионной ФЖ, соответственно.

Таблица 6.5 – Электрокардиографические характеристики пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ФЖ во время реперфузии

Характеристики	Наличие ФЖ во время реперфузии		p-value
	рФЖ	без рФЖ	
Историческая ЭКГ:			
Длительность зубца Р (мс)	107±28	110±19	0,63
Длительность интервала PR (мс)	164±30	164±30	0,97
Длительность интервала QRS (мс)	102±20	96±16	0,02
Длительность интервала QTc (мс)	421±28	415±26	0,34
Подъем точки J в латеральных отведениях	1 (2,1%)	0 (0%)	0,08
ЭКГ при поступлении:			
Длительность зубца Р (мс)	105±29	110±21	0,3
Длительность интервала PR (мс)	176±39	171±34	0,45
ПБПНПГ	7 (13%)	41 (8%)	0,60
ПБЛНПГ	6 (11%)	22 (4%)	0,15
Нижний ОИМ	44 (67%)	188 (51%)	0,02
ST max (мкВ)	498 [330]	300 [261]	<0,001
ST max >300 мкВ	47 (84%)	253 (52%)	<0,001
Sum ST (мкВ)	2289 [1933]	1518 [1205]	<0,001
Sum ST >1500 мкВ	48 (87%)	249 (52%)	<0,001
3-я градация ишемии по Бирнбауму	13 (45%)	138 (40%)	0,72
Балл по шкале Андерсон-Вилкинс	2,5±0,9	2,5±1,1	0,94

Примечания: встречаемость признака представлена в виде: n (%), количественные переменные в виде: среднее ±стандартное отклонение или медиана [IQ] (в случае распределения, отличного от нормального). Сокращения: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПБПНПГ-полная блокада правой ножки пучка Гиса; ПБЛНПГ-полная блокада левой ножки пучка Гиса; ST max – максимальная элевация ST в отведении с наиболее выраженной элевацией; Sum ST- суммарное смещение ST во всех отведениях

Группы не различались по представленности пациентов с третьей градацией ишемии по классификации Бирнбаума и показателю остроты инфаркта по ЭКГ шкале Андерсона-Вилкинса. Доля пациентов с ПБПНПГ и ПБЛНПГ и стандартные ЭКГ-критерии также не различались между группами.

По результатам однофакторного анализа риск ФЖ во время реперфузии увеличивали: анамнез перенесенного ОИМ (OR 1,93; 95%CI 1,04-3,58; p=0,039), прием аспирина (OR 1,88; 95%CI 1,09-3,22; p=0,023) и В-блокаторов (OR 1,86; 95%CI 1,09-3,19; p=0,024) на момент поступления, длительность комплекса QRS на ЭКГ до инфаркта (OR 1,02; 95%CI 1,003-1,04; p=0,039), эпизод ФЖ, возникший до ЧКВ (OR 4,15; 95%CI 1,95-8,81; p<0,001), низкий уровень калия (OR для уровня калия 0,40; 95%CI 0,22-0,73; p=0,003), наличие стеноза ствола левой коронарной артерии (OR 2,60; 95%CI 1,22-5,54; p=0,013), нижняя локализация инфаркта (OR 1,89; 95%CI 1,09-3,29; p=0,023), время от развития симптомов до ЧКВ менее 360 минут (OR 2,19; 95%CI 1,08-4,42; p=0,029), наличие ST элевации в одном отведении более 300 мкВ (OR 4,87; 95%CI 2,34-10,16; p<0,001) и смещения по сумме отведений более 1500 мкВ (OR 6,44; 95%CI 2,86-14,53; p<0,001)

По результатам многофакторного анализа независимую предсказательную ценность в отношении реперфузионной ФЖ сохранили: суммарное смещение ST по всем отведениям более 1500 мкВ (HR 4,00; 95%CI 1,52-10,54; p=0,005) и стеноз ствола левой коронарной артерии по данным коронароангиографии (HR 4,47; 95%CI 1,19-18,80; p=0,027) (Таблица 6.6).

Таблица 6.6- Клинические факторы, ассоциированные с развитием фибрилляции желудочков в ходе реперфузии

Характеристики при поступлении	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 ⁺ 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 симптома-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

Примечания: ОИМ –инфаркт миокарда; ФЖ-фибрилляция желудочков; ЧКВ-чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА- левая коронарная артерия; ST max – максимальное ST в отведении с наиболее выраженной элевацией; Sum ST- суммарное смещение ST во всех отведениях

Поскольку было выявлено, что ФЖ до реперфузии является значимым предиктором реперфузионной ФЖ, нами был проведен дополнительный анализ предикторов изолированной ФЖ в периоде реперфузии у больных без аритмий до ЧКВ (Таблица 6.7).

Таблица 6.7 –Клинические факторы, ассоциированные с развитием фибрилляции желудочков в ходе реперфузии в подгруппе пациентов без жизнеугрожающих аритмий до ЧКВ (n=60)

Характеристики при поступлении	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
ОИМ в анамнезе	2,33	1,22-4,48	0,011	-	-	-
Длительность QRS на исторической ЭКГ	1,02	1,00-1,04	0,014	1,02	1,00-1,05	0,042
K ⁺ при поступлении	0,40	0,21-0,77	0,006	-	-	-
Аспирин	1,99	1,12-3,54	0,020	2,97	1,29-6,80	0,010
β-блокаторы	2,12	1,20-3,74	0,009	-	-	-
Время симптомы-ЧКВ <360 мин	2,21	1,05-4,62	0,036	-	-	-
Стеноз ствола ЛКА	2,29	1,01-5,22	0,048	-	-	-
ST max >300 мкВ	4,99	2,29-10,85	<0,001	-	-	-
Sum ST >1500 мкВ	6,80	2,84-16,30	<0,001	4,40	1,57-12,28	0,005

Примечания: ОИМ –инфаркт миокарда; ЧКВ-чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА- левая коронарная артерия; ST max – максимальное ST в отведении с наиболее выраженной элевацией; Sum ST- суммарное смещение ST во всех отведениях

По результатам однофакторного анализа с риском изолированной ФЖ при реперфузии ассоциировались: анамнез перенесенного инфаркта миокарда (OR 2,33; 95% CI 1,22-4,48; $p=0,011$), прием аспирина (OR 1,99; 95%CI 1,12-3,54; $p=0,020$) и β -блокаторов (OR 2,12; 95%CI 1,20-3,74; $p=0,009$), низкий уровень калия при поступлении (OR 0,40; 95%CI 0,21-0,77; $p=0,006$), время от развития симптомов ОИМ до ЧКВ короче 360 минут (OR 2,21; 95% CI 1,05-4,62; $p=0,036$), стеноз ствола левой коронарной артерии (OR 2,29; 95%CI 1,01-5,22, $p=0,048$), ST элевация в отведении с максимально выраженной элевацией более 300 мкВ (OR 4,99; 95%CI 2,29-10,85; $p<0,001$) и смещение по сумме отведений более 1500 мкВ (OR 6,80; 95%CI 2,84-16,30; $p<0,001$). По данным многофакторного анализа суммарное смещение ST по всем отведениям более 1500 мкВ (OR 4,40; 95%CI 1,57-12,28; $p=0,005$), прием аспирина (OR 2,97; 95%CI 1,29-6,80; $p=0,010$) и ширина QRS-комплекса на ЭКГ до ОИМ (OR 1,02; 95%CI 1,00-1,05; $p=0,042$) обладали независимой предсказательной ценностью в отношении изолированной реперфузионной ФЖ.

Таким образом, желудочковая экстрасистолия и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии встречаются у подавляющего большинства больных ОИМ с элевацией ST. Нами выявлены различия в характере распределения по времени возникновения желудочковых аритмий в зависимости от метода реперфузионной терапии. При проведении ЧКВ пик нарушений ритма наблюдается непосредственно после процедуры, и дальше количество аритмий снижается, в то время как при СТЛ отмечается отсроченный по времени пик нарушений ритма.

Фибрилляция желудочков и устойчивая желудочковая тахикардия, требующая дефибрилляции осложняет течение ОИМ с элевацией ST в приблизительно 7% случаев. В структуре ФЖ превалирует ФЖ на догоспитальном этапе (60% от всех эпизодов), реперфузионная ФЖ возникает в 21% случаев, ФЖ после ЧКВ насчитывается в 18% случаев. В целом при использовании в качестве метода реперфузии чрескожных вмешательств, 96% всех эпизодов ФЖ регистрируются в течение 1-х суток.

Независимыми предикторами ФЖ при ОИМ с элевацией ST являются курение, прием β -блокаторов на момент поступления, наиболее вероятно, являющийся отражением наличия кардиальной патологии, прием дигоксина до ОИМ и поражение ствола левой коронарной артерии.

Предикторами реперфузионной ФЖ являются наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, сопряженного с постоянным приемом аспирина и β -блокаторов, гипокалиемия, нижняя локализация инфаркта, ФЖ до реперфузии, наиболее вероятно отражающая уязвимость к желудочковым аритмиям в условиях ишемии-реперфузии, стеноз ствола ЛКА, результирующий в большой зоне миокарда, вовлеченной в процесс ишемии-реперфузии. Величина элевации ST на ЭКГ, зарегистрированной до ЧКВ, обладает независимой прогностической ценностью в отношении развития ФЖ во время реперфузии и должна учитываться при оценке риска вмешательства.

Глава 7. Структура и предикторы желудочковых аритмий при экспериментальном инфаркте миокарда, их связь с маркерами электрической неоднородности миокарда, размером зоны повреждения и некроза миокарда

7.1 Структура желудочковых нарушений ритма при экспериментальном инфаркте миокарда.

Желудочковая эктопическая активность регистрировалась в периоде окклюзии у всех экспериментальных животных. Эктопическая активность была наиболее выражена непосредственно после начала окклюзии (0-5 минут) и в период 17-25 минут после начала окклюзии (Рисунок 7.1).

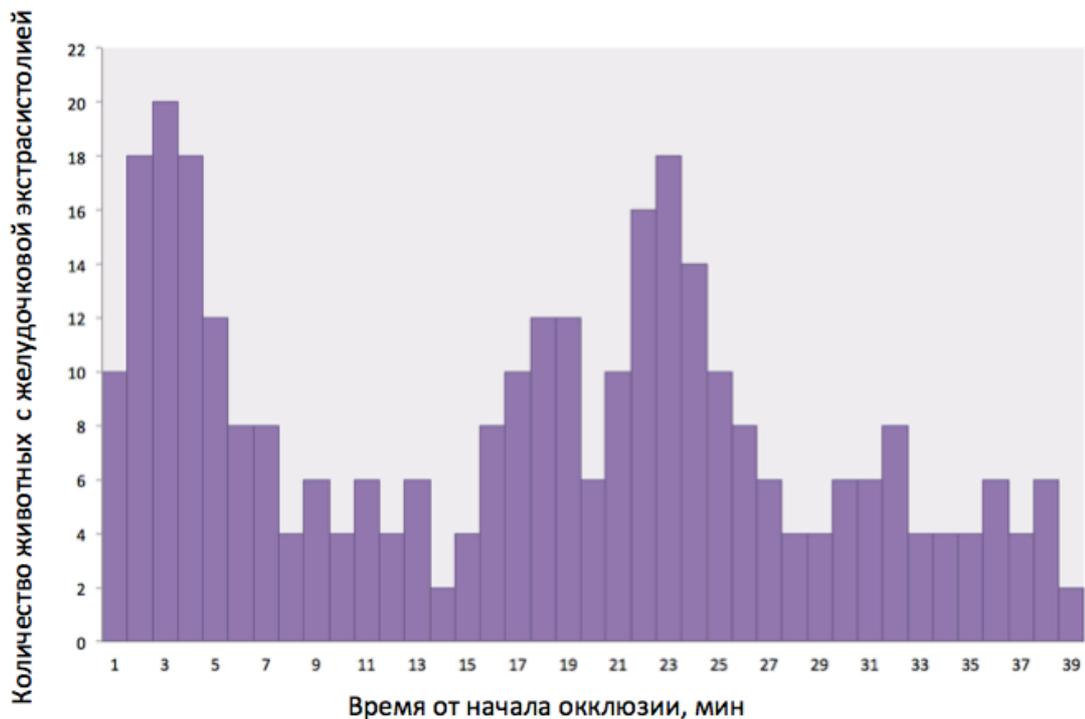


Рисунок 7.1 - Желудочковая эктопическая активность в периоде окклюзии. Непосредственно после начала окклюзии (0-5 минут) и через 17-25 минут после начала окклюзии желудочковая эктопическая активность регистрировалась у подавляющего числа экспериментальных животных

Фибрилляция желудочков в периоде окклюзии развилась у 16 из 32 экспериментальных животных. Распределение фибрилляции желудочков в периоде окклюзии показано на рисунке 7.2. Шесть экспериментальных животных

перенесли фибрилляцию желудочков в первые минуты после начала окклюзии – через 2.6 ± 2.1 (0.6-7.0) минут. Еще 10 экспериментальных животных перенесли фибрилляцию желудочков после 15ой минуты окклюзии – через 20.9 ± 4.0 (16.8-30.2) минут.

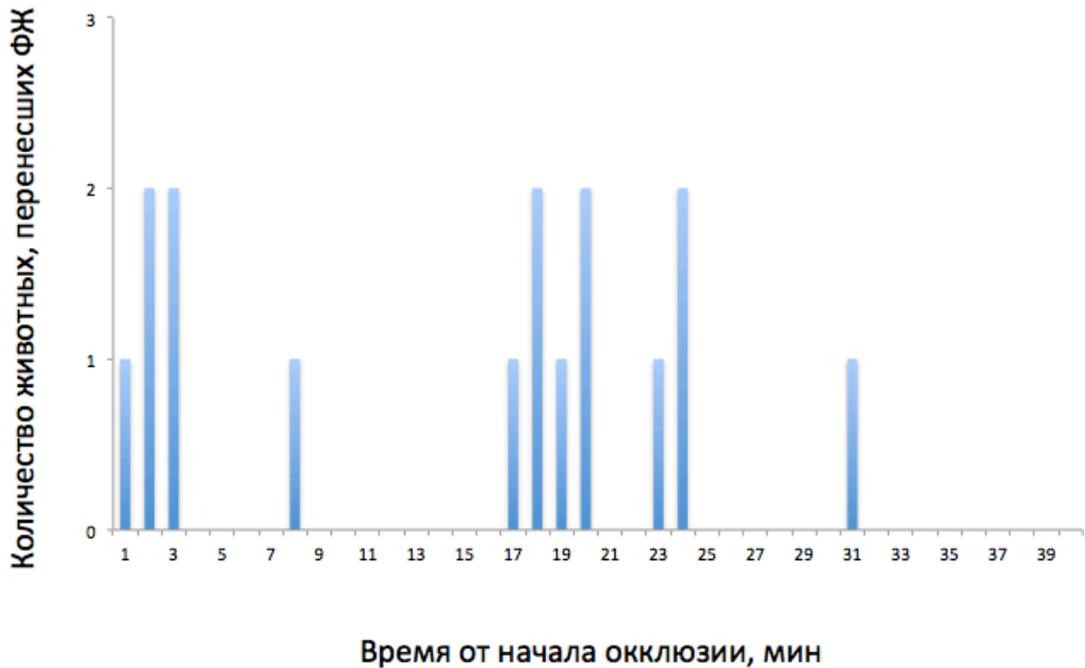


Рисунок 7.2 - Распределение эпизодов фибрилляции желудочков в периоде окклюзии. Видны два периода, в которые наиболее часто регистрируется ФЖ, соответствующие фазам 1а (немедленно после окклюзии, и не позднее 10 минут) и 1б – после 15-й минуты (1)

В тех случаях, когда фибрилляция желудочков возникала в периоде реперфузии, она всегда возникала немедленно (через 1-3с) после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии. Фибрилляцию желудочков в периоде реперфузии перенесли 5 экспериментальных животных. После дефибрилляции восстанавливался синусовый ритм или желудочковая тахикардия. Если гемодинамика сохранялась стабильной на фоне желудочковой тахикардии, повторно экспериментальных животных не дефибриллировали. Непрерывно-рецидивирующая желудочковая тахикардия, перемежаемая единичными синусовыми комплексами наблюдалась в течение $12,6 \pm 4,4$ минут, и

характеризовалась постепенным замедлением частоты желудочковых сокращений. В дальнейшем до окончания наблюдения, которое составляло 4 часа периода реперфузии, у всех животных наблюдалось чередование ускоренных идиовентрикулярных ритмов и участков синусового ритма. Ввиду непрерывно-рецидивирующего характера аритмий, точный их подсчет не представляется возможным. Устойчивая желудочковая тахикардия и ускоренные идиовентрикулярные ритмы наблюдались у всех экспериментальных животных.

7.2 Связь желудочковых аритмий при экспериментальном инфаркте миокарда с размером зоны повреждения и некроза миокарда

В целом по группе экспериментальных животных объем миокарда в зоне риска составил $40,0 \pm 9,3$ (28,0-57,0)% левого желудочка. Финальная зона некроза оказалась равной $23,3 \pm 7,2$ (9,7-40,3)% левого желудочка. Отношение финальной зоны некроза к зоне риска составило $57,9 \pm 10,4$ (33,3-74,2)%.

Доля миокарда в зоне риска была достоверно выше в группе экспериментальных животных, у которых возникала ФЖ в периоде окклюзии ($43,7 \pm 9,0$ % ЛЖ по сравнению с $34,9 \pm 7,5$ % в группе без ФЖ, $p=0,036$). Размер финальной зоны некроза также оказался выше в группе ФЖ в периоде окклюзии: $26,1 \pm 7,0$ % ЛЖ по сравнению с $19,5 \pm 5,8$ в группе без ФЖ, $p=0,046$ (Рисунок 7.3). Отношение финальной зоны некроза к зоне риска достоверно не различалось между группами с и без ФЖ в период окклюзии ($59,6 \pm 8,6$ % по сравнению с $55,8 \pm 12,6$ %, $p=0,455$).

Зависимости между размером зоны повреждения и финальной зоны некроза и возникновением ФЖ в периоде реперфузии выявлено не было. Размер зоны риска составил в группе реперфузионной ФЖ $39,8 \pm 12,9$ % ЛЖ, а в группе без ФЖ – $40,1 \pm 8,7$ %, $p=0,095$. Размер финальной зоны некроза составил в группе реперфузионной ФЖ $24,4 \pm 13,2$ % ЛЖ, а в группе без ФЖ – $23,0 \pm 5,3$ %, $p=0,74$. Также не отличалась доля финальной площади некроза миокарда к размеру исходной зоны риска и размер зоны микроваскулярной обструкции ($58,2 \pm 14,1$ %

по сравнению с $57,8 \pm 9,8\%$, $p=0,95$ и $1,9 \pm 3,8\%$ ЛЖ по сравнению с $3,0 \pm 4,6\%$, $p=0,67$, соответственно).

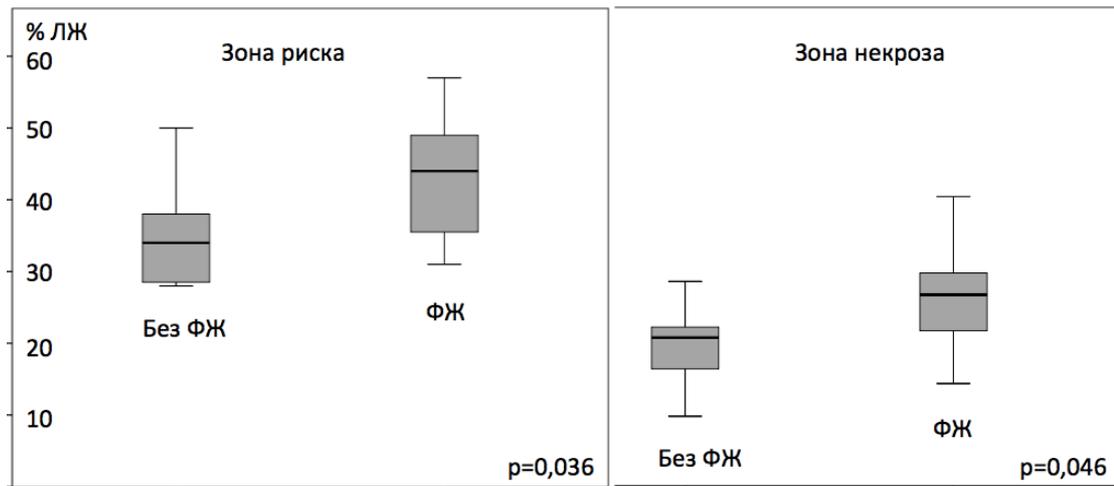


Рисунок 7.3 - Размер зоны повреждения и некроза миокарда в среднем по группе экспериментальных животных в зависимости от наличия ФЖ в периоде окклюзии. Примечание: ФЖ – фибрилляция желудочков

Поскольку ФЖ в периоде реперфузии возникала только у небольшого числа экспериментальных животных, а устойчивая желудочковая тахикардия – у всех, в качестве еще одной характеристики выраженности желудочковых аритмий в периоде реперфузии была выбрана суммарная продолжительность желудочковой тахикардии в течение первых 10 минут реперфузии. В среднем по группе этот показатель составил 380 ± 172 секунды желудочковой тахикардии за первые 10 минут реперфузии. Корреляции между продолжительностью желудочковой тахикардии в первые 10 минут реперфузии и размером зоны риска ($r=0,12$, $p=0,70$) и финальной площади некроза ($r=0,19$, $p=0,56$) выявлено также не было.

Таким образом, фибрилляция желудочков в периоде окклюзии возникала у экспериментальных животных с более значимым повреждением миокарда, в то время как для жизнеугрожающих аритмий в периоде реперфузии такой зависимости выявлено не было.

7.3 Предикторы желудочковых нарушений ритма в периоде окклюзии при экспериментальном инфаркте миокарда

7.3.1 Элевация сегмента ST

Динамика элевации ST подробно описана в главе 4.1. Элевация ST возникала немедленно после раздувания баллона, достигая максимума через 307 ± 101 секунд после начала окклюзии, а далее постепенно снижалась по мере сохраняющейся окклюзии, уступая место изменениям формы комплекса QRS. Непосредственно перед эпизодами ФЖ не отмечалось сколько-нибудь значимых изменений уровня ST, измеренного в точках, отстоящих на 0,04, 0,06 и 0,08 мс от точки J (Рисунок 7.4 Б, В).

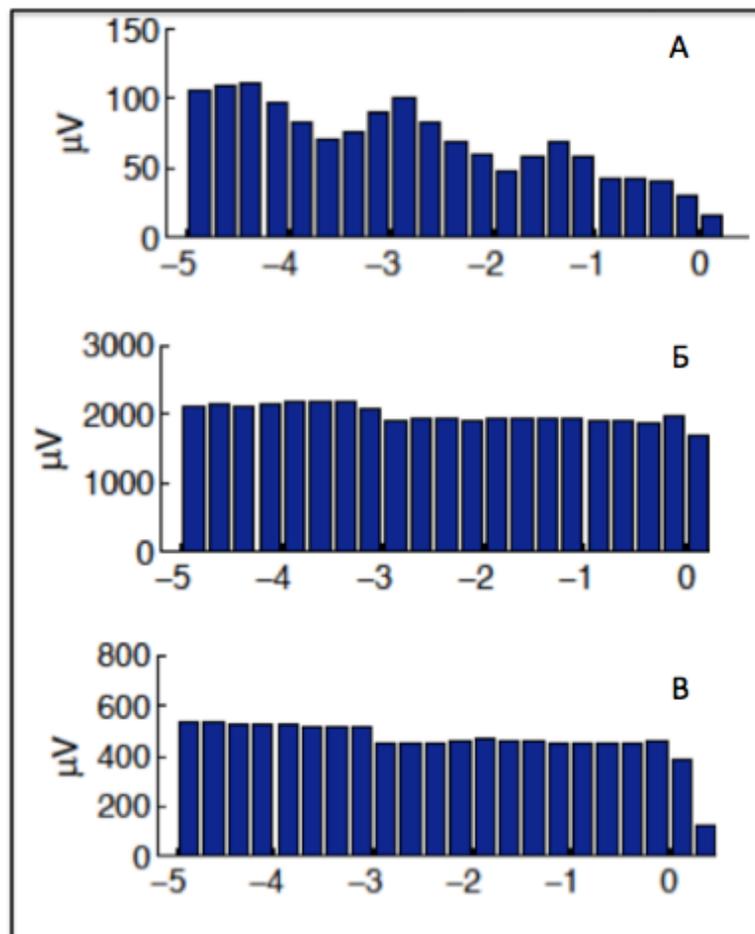


Рисунок 7.4 Динамика альтернации волны Т (А), суммарного отклонения ST (Б) и элевации ST в отведении с наиболее выраженной элевацией (В) в последние 5 минут, предшествовавших эпизоду ФЖ в среднем по группе. По оси абсцисс – обратный отсчет времени до пароксизма ФЖ

Максимальная величина ST в отведении с наиболее выраженной элевацией составила в группе ФЖ 804 ± 335 мкВ по сравнению с 1032 ± 342 мкВ в группе без ФЖ, $p=0,132$. Суммарное смещение ST составило в группе ФЖ 2223 ± 1041 мкВ по сравнению с 3450 ± 1236 мкВ в группе без ФЖ, $p=0,020$.

Таким образом, ни выраженность элевации ST, определяемой в стандартном диапазоне 0,04-0,08 мс от точки J, ни ее динамика в ходе окклюзии не позволяет прогнозировать развитие ФЖ.

7.3.2 Альтернация волны T

Динамика альтернации волны T подробно описана в главе 4.2. Альтернация волны T возникала в среднем через $7,2 \pm 4,5$ минуты после начала окклюзии, достигала максимума через $12,7 \pm 6,3$ минут, далее становилась менее выраженной. (Рисунок 4.6). «Ранние» желудочковые аритмии возникали у экспериментальных животных до появления альтернации волны T, а «поздние» аритмии – после уменьшения/исчезновения альтернации волны T (см рисунок 7.5).

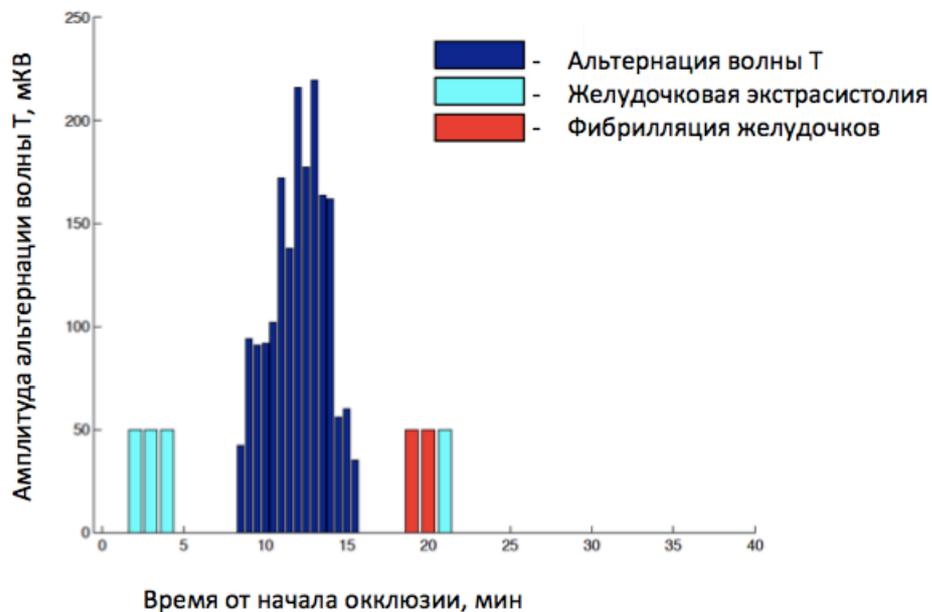


Рисунок 7.5 – Пример динамики альтернации волны T у одного из экспериментальных животных. Альтернация волны T появляется на 9-й минуте окклюзии, достигает максимума к 13-й минуте и сохраняется до 16-й минуты. Эпизод ФЖ возникает на 19-й минуте окклюзии после исчезновения альтернации волны T

Динамику альтернации Т в среднем по группе экспериментальных животных иллюстрирует рисунок 7.4 (А). Видно отчетливое снижение выраженности альтернации волны Т, непосредственно предшествующее эпизоду ФЖ.

Максимальная амплитуда и продолжительность альтернации волны Т не различались между группами экспериментальных животных с ФЖ и без ФЖ в периоде окклюзии. Так, максимальная выраженность альтернации волны Т составила в группе ФЖ $354,5 \pm 189,0$ мкВ по сравнению с $230,1 \pm 105,0$ мкВ в группе без ФЖ, $p=0,095$. Продолжительность альтернации волны Т составила 325 ± 207 с в группе ФЖ и 230 ± 105 с в группе без ФЖ, $p=0,23$.

Таким образом, максимальная выраженность и продолжительность альтернации волны Т не различается у экспериментальных животных с ФЖ и без аритмий в периоде окклюзии. ФЖ возникает не на максимуме альтернации волны Т, а на фоне уменьшения ее выраженности или после ее исчезновения.

7.3.4 Транзиторное расширение QRS-комплекса

Ширина QRS комплексов на фоне синусового ритма исходно до начала периода окклюзии в среднем по группе составила 78 ± 11 мс. 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 расширения QRS через $19,1 \pm 4,0$ минут от начала окклюзии. Ширина комплекса QRS на первом пике уширения составила 140 ± 21 мс, на втором - 124 ± 17 мс, $p < 0,001$ по сравнению с исходной шириной комплекса (рисунок 7.6). Разница между максимальной шириной QRS и исходной шириной комплекса QRS составила в среднем по группе 27 мс (интерквартильный размах – 16 мс).

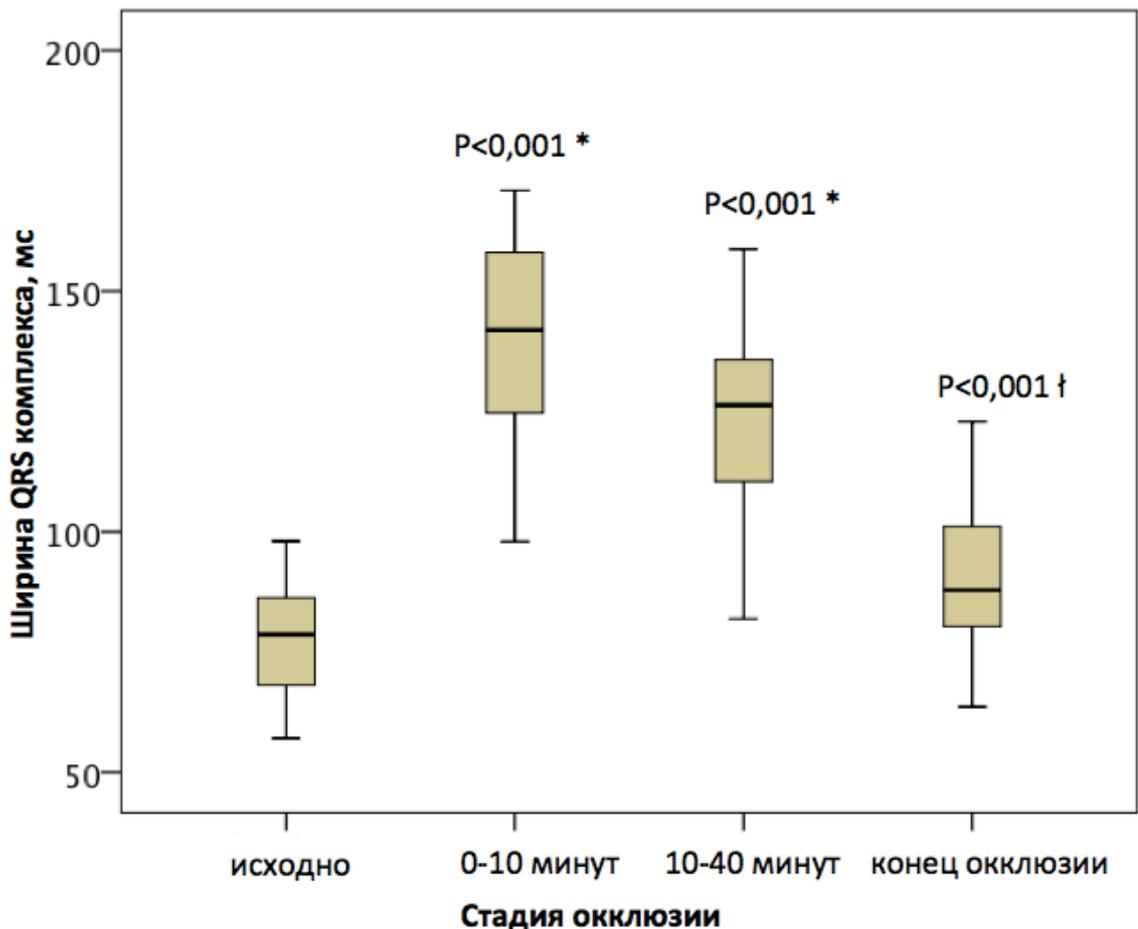


Рисунок 7.6 - Ширина комплекса QRS исходно, на первом и втором пиках уширения и в конце периода окклюзии.

Примечание: * - $p < 0,001$ - по сравнению с шириной комплекса исходно; † - $p < 0,001$ – по сравнению с шириной на 1ом и 2ом пиках уширения

Динамика ширины QRS комплекса, представленная двумя пиками уширения комплекса QRS, была характерна для всех экспериментальных животных. Однако степень уширения комплекса QRS значительно варьировала у разных экспериментальных животных (рисунок 7.7).

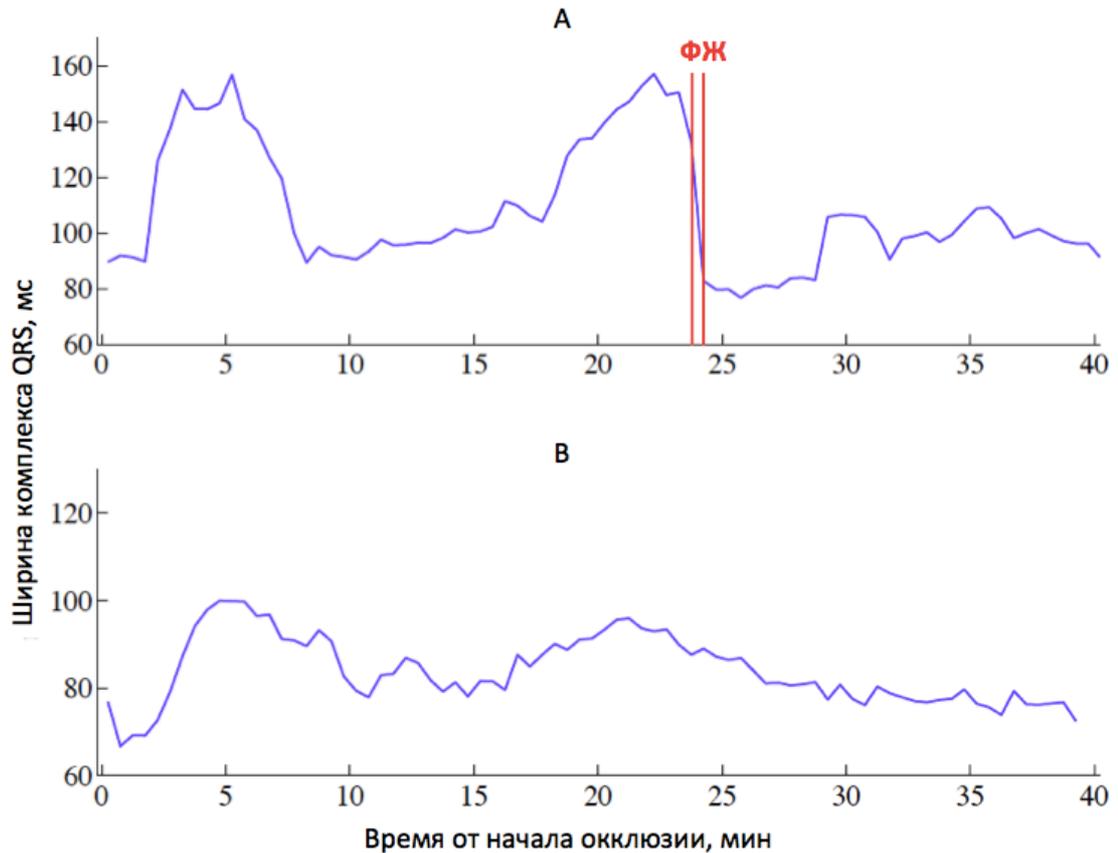


Рисунок 7.7 - Динамика ширины QRS-комплекса в течение 40-минутного периода окклюзии. А- значительное уширение QRS на 2-7 и 17-22 минутах окклюзии у экспериментального животного, перенесшего эпизод ФЖ на 24-ой минуте окклюзии. Вертикальная линия указывает на время развития ФЖ. В- незначительные изменения ширины QRS у экспериментального животного без фибрилляции желудочков

Фибрилляция желудочков возникала чаще у экспериментальных животных с быстрым и выраженным уширением QRS. Для того, чтобы количественно определить скорость и степень уширения, которая ассоциируется с возникновением 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 (рисунок 7.8).

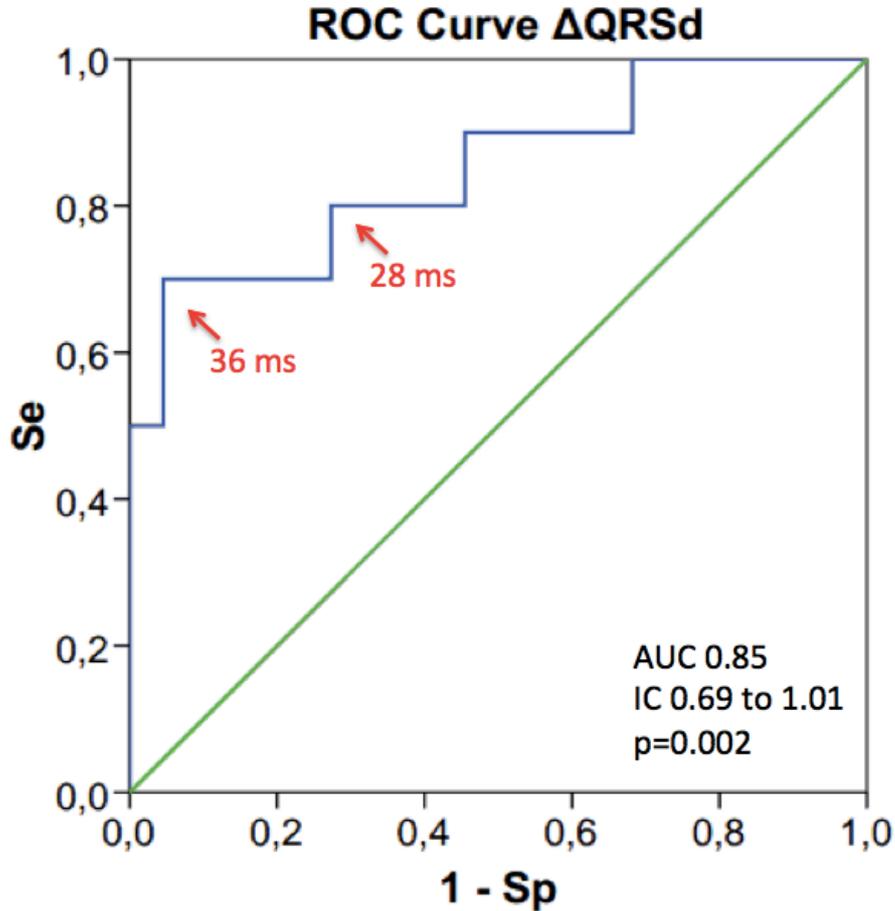


Рисунок 7.8 - Анализ ROC-кривых для идентификации оптимальных порогов степени уширения QRS для предсказания развития ФЖ в периоде окклюзии.

Значимые точки выделены

Уширение QRS-комплекса более чем на 28 мс в течение 3х минут позволяло предсказать надвигающуюся фибрилляцию желудочков с чувствительностью 80%, специфичностью 73%, положительной предсказательной ценностью 57%, отрицательной предсказательной ценностью 89%, $p=0,008$. Уширение QRS-комплекса более чем на 36 мс в течение 3-х минут позволяло предсказать надвигающуюся фибрилляцию желудочков с чувствительностью 70%,

специфичностью 95%, положительной предсказательной ценностью 88%, отрицательной предсказательной ценностью 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; $p = 0,010$) (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 - Регрессионный анализ ЭКГ-маркеров, ассоциируемых с развитием ФЖ в ходе коронарной окклюзии в эксперименте

Характеристики	OR	95%CI	p-value
Δ ширины QRS ≥ 28 мс	10.7	1.7-65.3	0.010
Δ ширины QRS ≥ 36 мс	49.0	4.4-550.7	0.002
ширина QRS > 120 мс	3.3	0.5-19.4	0.180
J-волна	8.6	1.4-51.4	0.020

Примечание: Δ ширины QRS – степень изменения ширины QRS; OR- относительный риск; 95%CI- 95% конфиденциальный интервал

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 (Таблица 7. 1).

7.3.5 Морфология QRS-комплекса, характерная для синдрома ранней реполяризации

Еще одним предиктором развития фибрилляции желудочков оказалось изменение морфологии комплекса QRS на фоне его уширения в виде появления подъема точки J, изменения наклона терминальной части S-зубца (slurring) или появление волны J. Исходно до окклюзии ПМЖВ, изменений морфологии комплекса по типу синдрома ранней реполяризации не было выявлено ни у одного экспериментального животного. Волна J или изменение наклона

терминальной части S-зубца появлялись по мере уширения комплекса, достигали максимальной выраженности при максимальной ширине QRS и регрессировали по мере продолжения окклюзии (Рисунок 7.9).

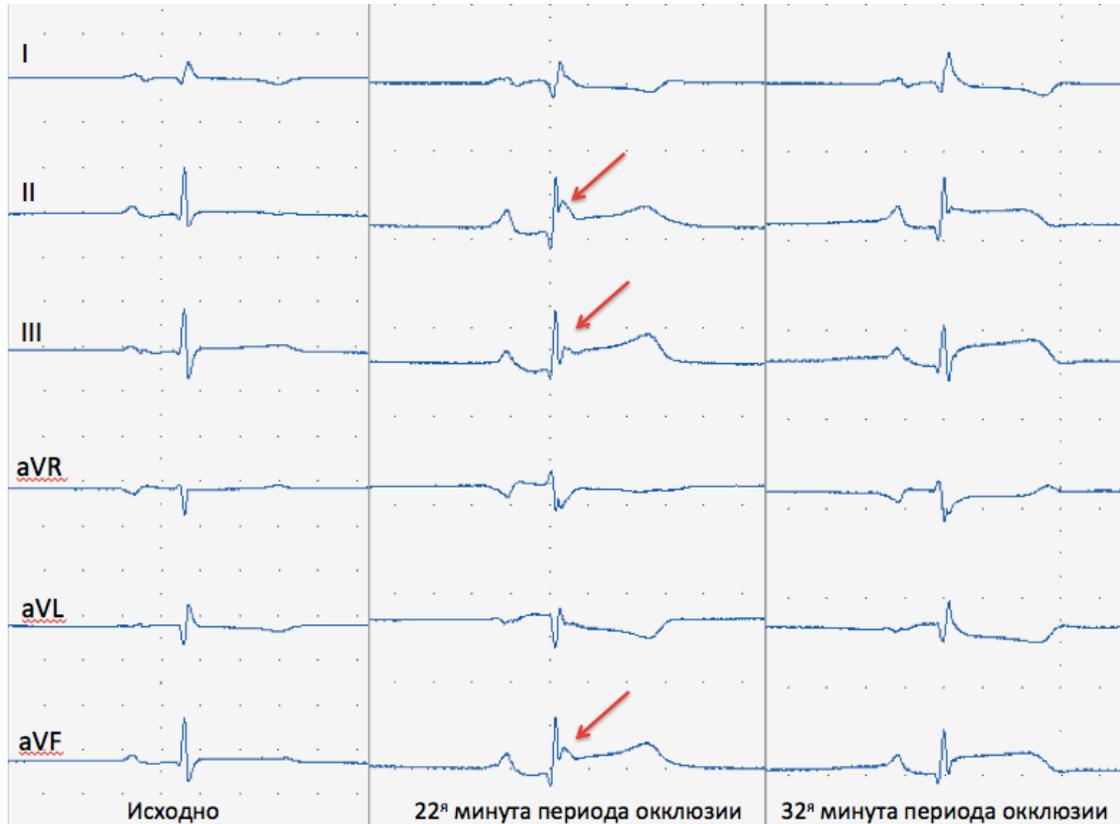


Рисунок 7.9 - Появление J-волны в нижних отведениях (II, III, AVF), показано стрелками, на 22ой минуте периода окклюзии с последующей обратной динамикой

У всех 15 экспериментальных животных, у которых на фоне уширения QRS был зарегистрирован ЭКГ-паттерн, характерный для синдрома ранней реполяризации, он наблюдался в передних прекардиальных отведениях, отражавших зону ишемии миокарда, индуцированную окклюзией ПМЖВ. У пяти экспериментальных животных ЭКГ-паттерн, характерный для синдрома ранней реполяризации ограничивался только передними прекардиальными отведениями, у 8 – сочетался с ЭКГ-паттерном ранней реполяризации в нижних отведениях, у двух - в латеральных. Наиболее типичной морфологией QRS было появление зазубрины (notch), иными словами J-волны, на нисходящем колене S-зубца – у 13

экспериментальных животных, в то время как изменения наклона терминальной части S-зубца (slurring) наблюдалось у двух экспериментальных животных.

ЭКГ-паттерн, характерный для синдрома ранней реполяризации, был выявлен у 8 из 10 экспериментальных животных, перенесших фибрилляцию желудочков после 15-й минуты окклюзии, и всего у 7 из 22 животных без ФЖ, $p=0,02$. Пример возникновения в ходе коронарной окклюзии ЭКГ-паттерна ранней реполяризации и непосредственно последовавшей за ним ФЖ показан на рисунке 7.10

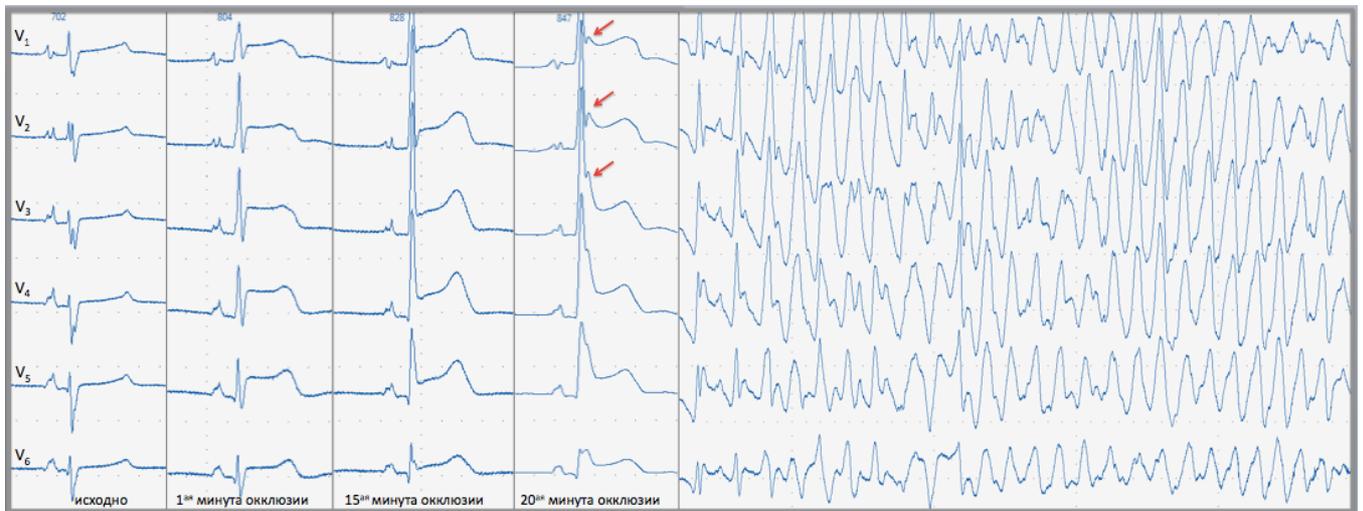


Рисунок 7.10 - Появление J-волны в передних отведениях, показано стрелками, на 20^{ой} минуте, предшествовавшее развитию эпизода ФЖ

Появление ЭКГ-паттерна ранней реполяризации позволяло предсказать развитие ФЖ с чувствительностью 80%, специфичностью 68%, положительной предсказательной ценностью 53% и отрицательной предсказательной ценностью 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; $p=0,02$) (Таблица 7.1).

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.

Фибрилляция желудочков возникла у 6 из 8 животных с ЭКГ-паттерном ранней реполяризации как в нижних, так и в передних отведениях, и только у двух из семи животных с паттерном ранней реполяризации изолированно в передних отведениях и в комбинации передних и латеральных отведений, $p=0,13$. Чувствительность признака изменения морфологии комплекса QRS по типу синдрома ранней реполяризации в нижних отведениях, составила 75%, специфичность – 71%, положительная предсказательная ценность – 75%, отрицательная предсказательная ценность – 29%.

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.

Глава 8. Связь ЭКГ-маркеров периода реперфузии с ремоделированием миокарда, состоянием его сократительной активности, течением заболевания и прогнозом

8.1. Ремоделирование миокарда и состояние его сократительной активности

Ремоделирование миокарда и динамика его сократительной активности в зависимости от наличия или отсутствия реперфузионного пика была изучена на группе больных ОИМ с элевацией ST, получивших стационарное лечение в ФМИЦ им В.А.Алмазова, а впоследствии наблюдавшихся в диспансерной группе амбулаторно. После выписки из стационара связь была утрачена по различным причинам с 22 пациентами, остальные находились под проспективным динамическим наблюдением, средняя длительность которого составила 43 ± 29 месяца, максимальная - 94 месяца.

Для оценки ремоделирования и динамики глобальной систолической функции были взяты данные ЭХОКГ через 12 месяцев после инфаркта. Прежде чем анализировать динамику показателей в течение проспективного наблюдения, мы оценили размер полости ЛЖ и фракцию выброса по результатам ЭХОКГ, проведенного в 1-ые сутки ОИМ для пациентов, выписанных из стационара живыми, и находившихся под наблюдением по крайней мере в течение одного года после инфаркта миокарда. Исходно достоверных различий в величине конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) между группами в зависимости от наличия или отсутствия реперфузионного пика исходно выявлено не было, но фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была достоверно ниже в группе пациентов с реперфузионным пиком, чем в группе без реперфузионного пика (таблица 8.1).

Таблица 8.1- Некоторые клинические и эхокардиографические показатели в группах с наличием или отсутствием реперфузионного пика исходно и в ходе проспективного наблюдения

Показатель	Группа реперфузионного пика, n=33	Группа без реперфузионного пика, n=57	p
ФВ ЛЖ 1-ые сутки,%	48±8	52±9	0,03
ФВ ЛЖ 12 мес,%	49±10	52±10	0,22
Δ ФВ ЛЖ 12 мес	1,7±9,3	0,9±7,2	0,70
Доля пациентов со снижением ФВ к 12 мес ≥10	8,0%	12,1%	0,69
КДР ЛЖ 1-ые сутки, мм	57±6	54±6	0,23
КДР ЛЖ 12 мес, мм	57±5	54±7	0,27
КДО ЛЖ 1-ые сутки, мл	155±45	146±38	0,55
КДО ЛЖ 12 мес, мл	158±50	153±25	0,78
Доля пациентов с Δ КДО 12 мес ≥ 20%	3,0%	7,0%	0,60
Аневризма ЛЖ	3,0%	3,5%	0,87
СН Killip I, внутригоспитально	39%	40%	1,00
СН Killip III, внутригоспитально	9%	2%	0,06
СН I NYHA 12 мес	27%	44%	0,26
СН III NYHA 12 мес	23%	9%	0,048
Нарастание СН в ходе проспективного наблюдения %	18%	11%	0,27

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Δ ФВ ЛЖ – изменение ФВ ЛЖ к 12 месяцам по сравнению с острым периодом; КДР ЛЖ- конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ- конечный диастолический объем левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность

Как в группе реперфузионного пика, так и в группе без реперфузионного пика наблюдались пациенты как с улучшением глобальной систолической функции в динамике, так и со снижением последней на фоне ремоделирования сердца. Клинический пример динамики систолической функции ЛЖ в ходе проспективного наблюдения у двух пациентов иллюстрирует Рисунок 8.1.

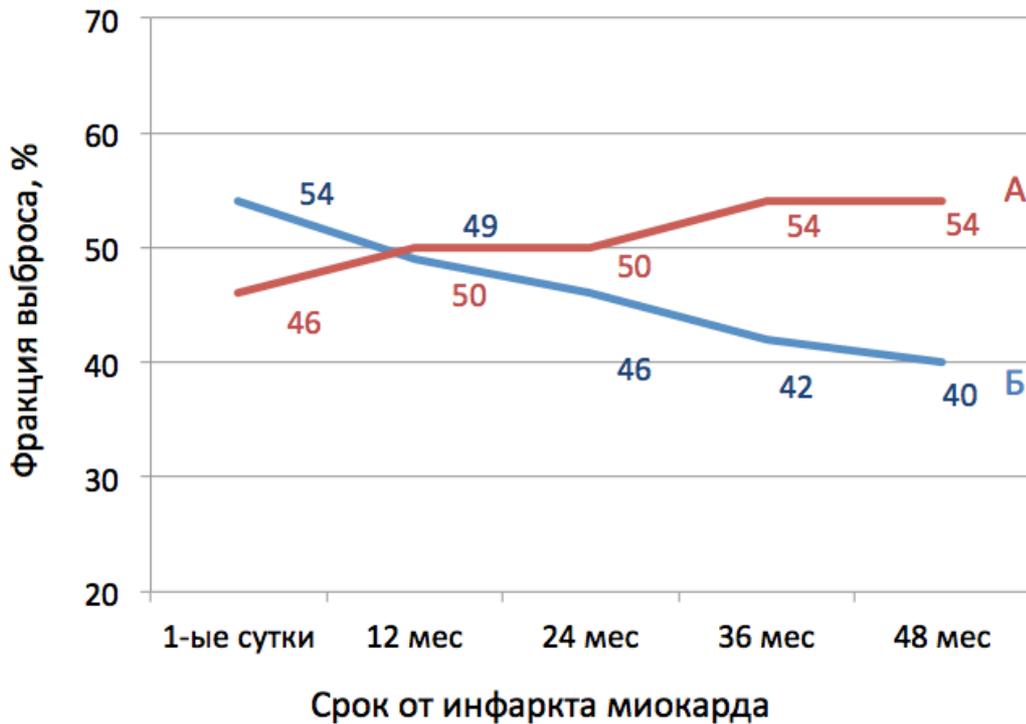


Рисунок 8.1 – Пример динамики глобальной систолической функции миокарда в ходе диспансерного наблюдения (объяснения в тексте)

Пациент А., 48 лет, госпитализирован с инфарктом миокарда с элевацией ST нижней локализации, на фоне СТЛ, начатого через 165 минут от начала болевого синдрома, отмечалось быстрое снижение ST без развития реперфузионного пика. Сниженная до 46% в 1-ые сутки ОИМ фракция выброса через 3 месяца от ОИМ составила 48%, а в дальнейшем возросла до 50-54%. Пациенту Б., 59 лет, также был проведен СТЛ по поводу ОИМ с элевацией ST нижней локализации, срок от развития ангинозных болей до начала СТЛ составил 280 минут, в ходе СТЛ регистрировался реперфузионный пик, по ЭКГ-критериям

СТЛ был оценен как эффективный. Фракция выброса, оцененная в 1-ые сутки ОИМ, составила 54 %, клинически во время нахождения в стационаре явления сердечной недостаточности на уровне Киллип II. Через 12 месяцев при ЭХОКГ размер полости ЛЖ на верхней границе нормы, ФВ=51%, клинически СН I-II класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA), через 24 месяца ФВ=46%, дилатация полости ЛЖ, появление и прогрессирование относительной митральной недостаточности. Пациент отказался от проведения коронароангиографии и оперативного лечения, но продолжал наблюдаться в диспансерной группе, получал медикаментозную терапию в полном объеме. Через 36 и 48 месяцев ФВ 42% и 40% соответственно, отмечалось нарастание явлений сердечной недостаточности до III класса по NYHA.

Однако в целом по группе при сравнении показателей в 1-ые сутки и через 12 месяцев методом парных выборок с использованием Wilcoxon signed rank test достоверных изменений размеров полости ЛЖ и глобальной систолической функции выявлено не было ($p=0,375$ для КДО ЛЖ и $p=0,429$ для ФВ ЛЖ). Через 12 месяцев после ОИМ показатели размера полости ЛЖ и ФВ достоверно не различались между группами, хотя отмечалась тенденция к более низкой глобальной систолической функции в группе реперфузионного пика. Доля пациентов со снижением ФВ ЛЖ более чем на 10 единиц по сравнению с исходной и с увеличением КДО ЛЖ на 20% и более по сравнению с исходным также не различалась между группами.

Аневризма ЛЖ сформировалась у 7 обследованных: у троих пациентов, которым проводился системный тромболизис, и у четырех обследованных, не получивших реперфузионной терапии. Среди троих пациентов, получивших реперфузионную терапию, аневризма была выявлена у двоих пациентов без реперфузионного пика и с неэффективным по ЭКГ-критериям СТЛ и у одного с быстрым снижением ST после реперфузионного пика, но рецидивом ангинозных болей и элевации ST впоследствии.

На момент нахождения в стационаре чуть более трети пациентов в обеих подгруппах не имели проявлений застойной сердечной недостаточности. Четверо

пациентов - три в группе реперфузионного пика и один в группе без реперфузионного пика - перенесли отек легких. Через 12 месяцев проспективного наблюдения доля пациентов с минимальными проявлениями сердечной недостаточности достоверно не различалась между группами. Доля пациентов с сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA была выше в группе реперфузионного пика. К 12 месяцам после ОИМ прогрессирование сердечной недостаточности было выявлено у 12 (10%) пациентов. В группе реперфузионного пика отмечалась тенденция к более частому прогрессированию сердечной недостаточности в ходе проспективного наблюдения. К 24 месяцам после ОИМ прогрессирование сердечной недостаточности было выявлено у 21 (17%) пациентов. Пациенты с прогрессированием сердечной недостаточности к 12 месяцам после ОИМ были старше, имели более низкую ФВ ЛЖ в 1-ые сутки инфаркта миокарда, реже имели нижнюю локализацию инфаркта (Таблица 8.2).

Таблица 8.2 – Клинические характеристики в группах в зависимости от прогрессирования СН в ходе диспансерного наблюдения

Показатель	Прогрессирование СН	Без прогрессирования СН	p
Возраст	59±9	54±12	0,037
Анамнез перенесенного ОИМ,%	11	9	1,000
ST sum при поступлении, мКВ	1559±1071	1486±1061	0,802
ФВ ЛЖ 1-ые сутки,%	47±8	52±9	0,016
КДО ЛЖ 1-ые сутки, мл	154±46	146±31	0,506
Передняя локализация ОИМ,%	70	41	0,026
Многососудистое поражение,%	57	55	1,000

Примечания: ОИМ – инфаркт миокарда; ST sum – суммарное смещение ST по всем отведениям при поступлении; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;

КДО ЛЖ- конечный диастолический объем левого желудочка; Δ КДО ЛЖ – изменение КДО ЛЖ

Группы не различались по доле пациентов с ранее перенесенным ОИМ в анамнезе, доле пациентов с многососудистым поражением, значению КДО ЛЖ в 1-ые сутки ОИМ и доле пациентов с реперфузионным пиком.

По результатам регрессионного анализа ФВ ЛЖ в 1-ые сутки инфаркта миокарда (OR=0,94; 95%CI 0,89-0,99; p=0,029) и передняя локализация ОИМ (OR 3,33; 95%CI 1,18-9,39; p=0,023) были предикторами прогрессирования явлений сердечной недостаточности к 12 месяцам после ОИМ.

8.2 Повторные коронарные события и реваскуляризация миокарда

В ходе стационарного лечения пациентов, госпитализированных в 2007-2009 гг., 19 была проведена ангиопластика со стентированием коронарных артерий и 5 – аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Хирургическая реваскуляризация миокарда проводилась только пациентам высокого риска – с рецидивами инфаркта, развитием ранней постинфарктной стенокардии, а в 2009 году – также пациентам с неэффективным системным тромболизисом. В период с 2007 по 2009 годы 54 пациента были выписаны без хирургической реваскуляризации миокарда, у 74% из них системный тромболизис, проведенный в острейшей стадии инфаркта, был оценен как эффективный. Нефатальные повторные инфаркты миокарда за период проспективного наблюдения перенесли двое пациентов, оба из группы получивших системный тромболизис. В ходе динамического наблюдения среди нереваскуляризированных пациентов по показаниям были реваскуляризированы еще 12: шести проведено АКШ и шести – ангиопластика со стентированием коронарных артерий.

Всем 70 пациентам, госпитализированным в 2010-2011 гг в острейшем периоде инфаркта была проведена первичная ангиопластика и стентирование инфаркт-связанной артерии. Одному пациенту было проведено повторное чрескожное вмешательство в связи с острым тромбозом стента. У четырех (6%) пациентов из этой группы в ходе проспективного наблюдения были определены показания к

второму этапу реваскуляризации миокарда и выполнено стентирование коронарных артерий в других бассейнах.

8.3 Летальность

Во время нахождения в стационаре умерли 13 пациентов: четыре пациента (5,7%) из группы госпитализированных в 2010-2011, которым проводилась первичная ангиопластика и девять пациентов (10,2%) из группы госпитализированных в 2007-2009 гг. Среди этих девяти, шести пациентам проводилась системная тромболитическая терапия, а трое имели противопоказания к системному тромболитису (высокое системное АД в одном случае и недавно перенесенный ОНМК в двух случаях) и поэтому не получили реперфузионной терапии, поскольку проведение экстренных чрескожных вмешательств было в тот момент невозможным по техническим причинам. Причинами внутригоспитальной летальности были: прогрессирование и декомпенсация сердечной недостаточности, рецидив инфаркта, механические осложнения инфаркта, желудочно-кишечное кровотечение.

После выписки из стационара в течение проспективного наблюдения умерло еще 4 пациента – все, перенесшие ОИМ в 2007-2009 гг: трое из группы, которым проводился системный тромболитизис, и один пациент, не получивший реперфузионной терапии по причине реанимационных мероприятий на догоспитальном этапе, явившихся противопоказанием для проведения ему тромболитической терапии. Этот пациент в последующем не имел синдрома стенокардии, не переносил повторных коронарных эпизодов и умер через 56 месяцев от инфаркта от онкологического заболевания. Трое пациентов, подвергнутых в остром периоде тромболитической терапии, после выписки из стационара находились под диспансерным наблюдением, у всех у них по результатам нагрузочного тестирования были определены показания к реваскуляризации миокарда, от которой они отказались. Смерть этих пациентов наступила от повторных коронарных событий через 13, 43 и 44 месяца после ОИМ.

Низкая летальность среди пациентов ОИМ с элевацией ST в обследованной нами группе обусловлена совокупностью факторов, среди которых восстановление коронарной перфузии инфаркт-связанной артерии в острейшем периоде ОИМ, врачебный контроль и подбор терапии в рамках вторичной профилактики после выписки из стационара, оценка риска и своевременное определение показаний к реваскуляризации миокарда. Общая летальность составила 10,8%, а летальность в ходе проспективного наблюдения среди выписанных пациентов - 3,3%. Небольшое число конечных точек не позволило нам сделать выводов о влиянии реперфузионного пика на выживаемость пациентов (рисунок 8.2).

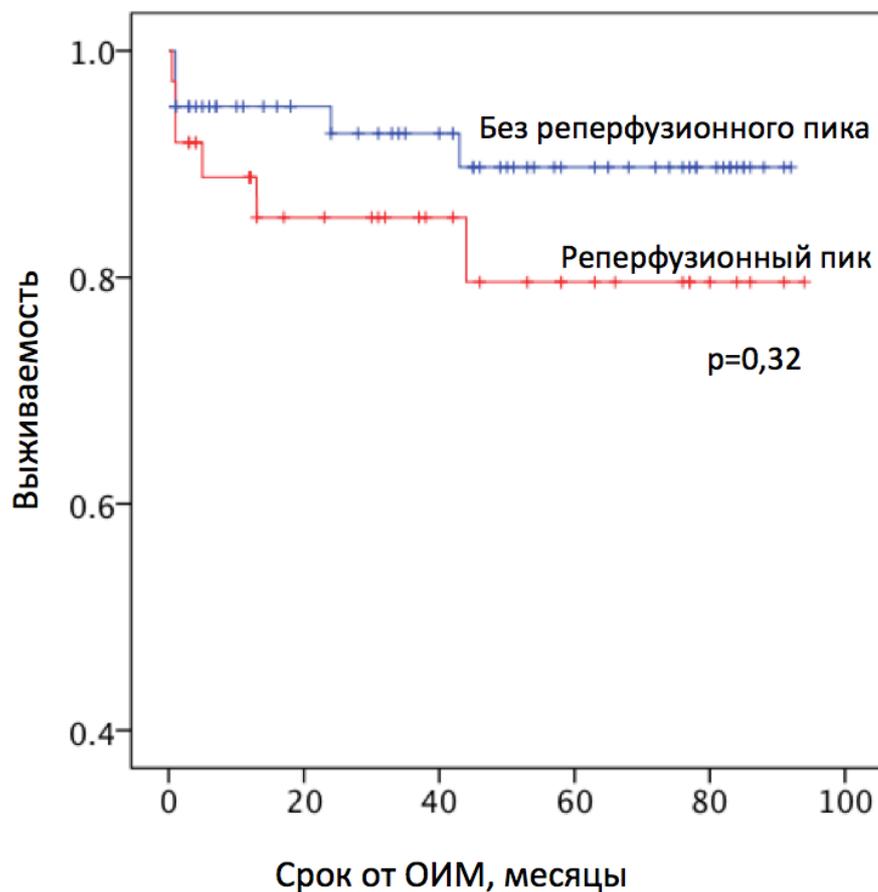


Рисунок 8.2 Выживаемость пациентов, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от наличия или отсутствия реперфузионного пика

Таким образом, пациенты в группе реперфузионного пика имеют большую элевацию ST до реперфузионной терапии, как отражение более выраженной ишемии миокарда, и более низкую глобальную систолическую функцию в 1-ые

сутки ОИМ. В ходе проспективного наблюдения у пациентов с реперфузионным пиком, как маркером большей зоны повреждения миокарда до реперфузии и добавочного повреждения миокарда при реперфузии, чаще отмечается высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Однако само по себе наличие реперфузионного пика не является предиктором прогрессирования сердечной недостаточности. Предикторами прогрессирования СН являются ФВ ЛЖ при поступлении и передняя локализация инфаркта. Небольшое число конечных точек не позволяет сделать убедительных выводов о влиянии реперфузионного пика на выживаемость пациентов.

Глава 9. Влияние жизнеугрожающих желудочковых аритмий в остром периоде на прогноз больных ОИМ с элевацией ST, перенесших первичную ангиопластику

Среди включенных в исследование пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда с элевацией ST в клинику ФМИЦ им В.А.Алмазова фибрилляция желудочков развилась в остром периоде ОИМ у 14 пациентов, из этого числа 7 были госпитализированы в период 2010–2011 гг и перенесли первичную ЧКВ. В период нахождения в стационаре умерли 4 (29%) пациента, перенесших ФЖ, в том числе 2 из группы ЧКВ. После выписки из стационара из числа перенесших ФЖ умер еще один пациент, причиной смерти явилось прогрессирование онкологического заболевания.

Ввиду небольшого числа пациентов в группе жизнеугрожающих аритмий в этой выборке и небольшого числа событий при проспективном наблюдении для анализа влияния жизнеугрожающих аритмий на прогноз была дополнительно привлечена группа пациентов ОИМ с элевацией ST, госпитализированных для проведения первичной ангиопластики в клинику Лундского Университета.

В течение 48 часов от развития симптомов инфаркта миокарда с элевацией ST умерло 55 из включенных в исследование 1718 пациентов ОИМ с элевацией ST, что составило 3,2%. Средний возраст пациентов, умерших в пределах 48 часов от развития симптомов, составил 76 ± 11 лет, в группе выживших в течение первых 48 часов - 66 ± 11 лет ($p < 0,001$).

В анализ выживаемости были включены 1663 пациента, оставшихся в живых на момент 48 часов от развития симптомов инфаркта, среди них – 1562 пациента без жизнеугрожающих аритмий в первые 48 часов ОИМ (средний возраст в этой группе 66 ± 12 лет, 30% женщин) и 101 пациент из группы ФЖ (средний возраст 66 ± 12 лет, 27% женщин) (Рисунок 9.1).

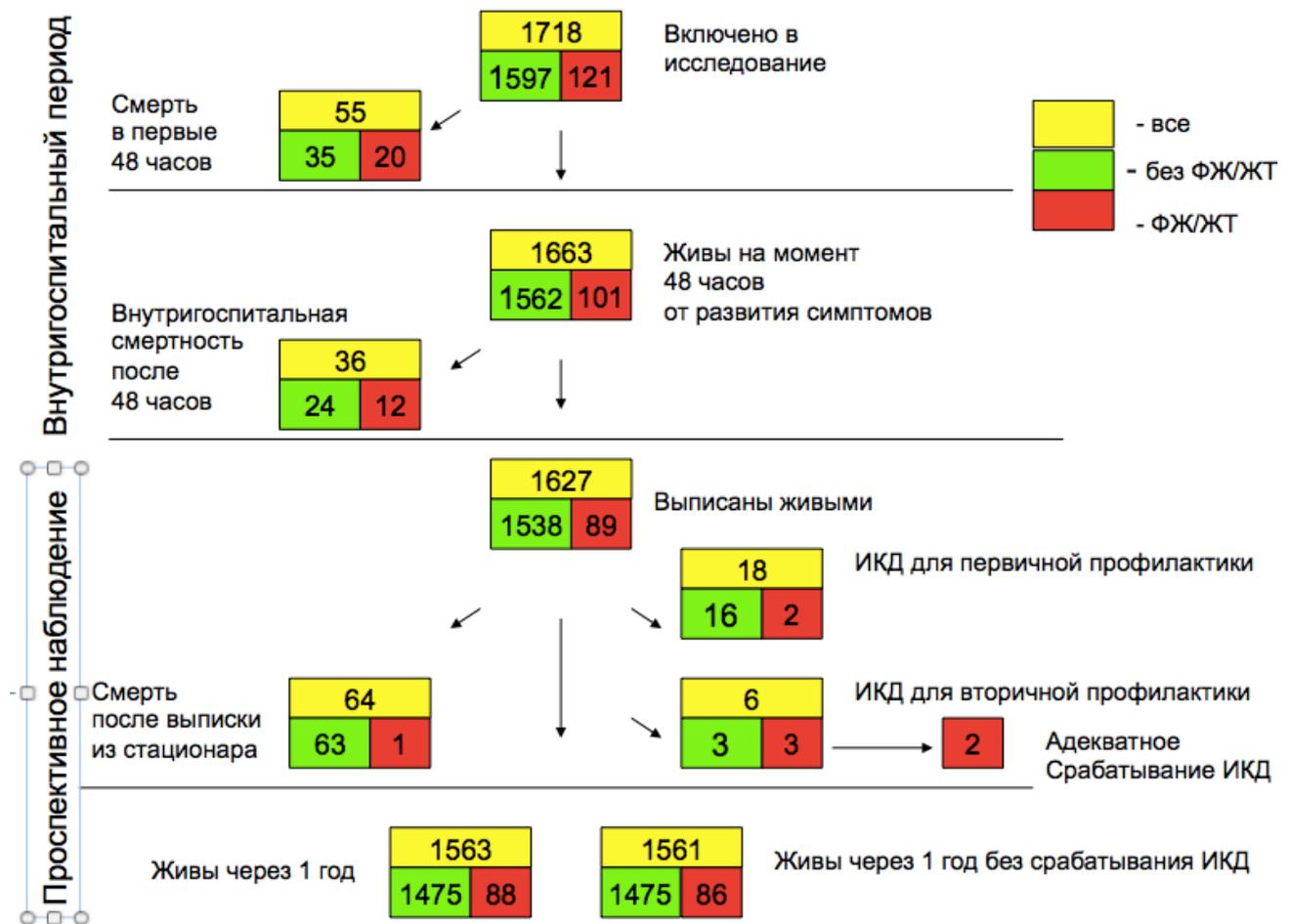


Рисунок 9.1 - Диаграмма, иллюстрирующая движение основных групп исследования. ФЖ/ЖТ – фибрилляция желудочков и/или желудочковая тахикардия, потребовавшая дефибрилляции; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор

Из 1663 пациентов 100 умерли в течение первого года наблюдения – 13 (12,9%) в группе ФЖ и 87 (5,6%) в группе без жизнеугрожающих аритмий, $p=0,0001$ (Рисунок 9.1 и 9.2 А). Подавляющее большинство пациентов, умерших в течение первого года после ОИМ, умерло в течение госпитализации – 12 (11,9%) в группе ФЖ и 24 (1,5%) в группе без жизнеугрожающих аритмий, $p<0,001$. Среди пациентов, переживших первые 48 часов с момента развития симптомов инфаркта, но умерших в дальнейшем в ходе госпитализации, 18 скончались от кардиогенного шока (12 из 24 пациентов в группе без ФЖ и 6 из 12 в группе ФЖ), четыре (все из группы без ФЖ) – от механических осложнений инфаркта миокарда (разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки левого желудочка, острая митральная недостаточность), один пациент из группы без ФЖ умер от резистентной фибрилляции желудочков, возникшей внутригоспитально, но после 48-часового рубежа от развития симптомов, еще 13 пациентов умерли от других причин.

Среди пациентов группы ФЖ, госпитализированных в период 2007-2009 гг, внутригоспитальная летальность составила у пациентов с ФЖ до ЧКВ 11,3%, у пациентов с реперфузионной ФЖ – 9,1%, и у пациентов с ФЖ, развившейся после ЧКВ – 17,6% ($p=0,696$). Длительность госпитализации составила $6,12\pm 8,14$ дней в группе ФЖ и $5,38\pm 9,9$ дней в группе без ФЖ ($p=0,421$).

Следующие клинические характеристики, доступные на момент проведения ЧКВ, ассоциировались с повышенным риском внутригоспитальной летальности: возраст, анамнез перенесенного ОИМ, ФЖ до реперфузии, наличие признаков сердечной недостаточности, стеноз ствола ЛКА, многососудистое поражение, реперфузионная ФЖ (Таблица 9.1).

Таблица 9.1 - Факторы, ассоциированные с повышенным риском
внутригоспитальной летальности

Характеристики при поступлении	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Возраст	1,08	1,04-1,12	<0,001	1,07	1,04-1,09	<0,001-
ОИМ в анамнезе	1,60	1,01-2,54	0,046	-	-	-
СН Киллип >1	3,21	1,30-7,91	0,011	3,56	1,98-6,39	<0,001
ФЖ до реперфузии	9,03	4,07-20,04	<0,001	3,38	1,91-6,00	<0,001
Реперфузионная ФЖ	4,87	2,39-9,96	<0,001	-	-	-
Стеноз ствола ЛКА	4,97	3,07-8,03	<0,001	2,30	1,23-4,30	0,009
Многососудистое поражение	1,60	1,10-2,54	<0,001	-	-	-

Примечания: ОИМ- острый инфаркт миокарда; СН- сердечная недостаточность; ФЖ-фибрилляция желудочков; ЛКА –левая коронарная артерия

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) (рисунок 9.2 В).

Среди пациентов, выписанных из стационара, восемнадцать были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) для первичной профилактики внезапной смерти и шести (из них трое из группы ФЖ) – для вторичной профилактики (Рисунок 9.1). В пяти из шести случаев имплантации ИКД с целью вторичной профилактики, пароксизм желудочковой тахикардии, мотивировавший к его имплантации, возник в течение первого полугодия после ОИМ с элевацией ST, причем у четырех из этих пациентов – в первые два месяца.

Два пациента из группы вторичной профилактики имели в течение периода наблюдения эпизоды адекватного срабатывания ИКД, оба – дважды. Время от имплантации ИКД до первого адекватного срабатывания составило у этих пациентов один и четыре месяца соответственно. Ни у одного из пациентов с ИКД, имплантированными с целью первичной профилактики, срабатываний в течение первого года наблюдения не было.

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. Умерли в течение первого года наблюдения 64 пациента (рисунок 9.1). У двух пациентов из группы без ФЖ на 18-й и 39-й день после инфаркта развились эпизоды устойчивой ЖТ. У двух пациентов из группы ФЖ имели место адекватные срабатывания ИКД. Отличий в достижении комбинированной конечной точки среди пациентов с ФЖ и без ФЖ, выписанных живыми, не было (HR=0,85, 95%CI 0,225-2,585, p=0,725) (рисунок 9.2 Г).

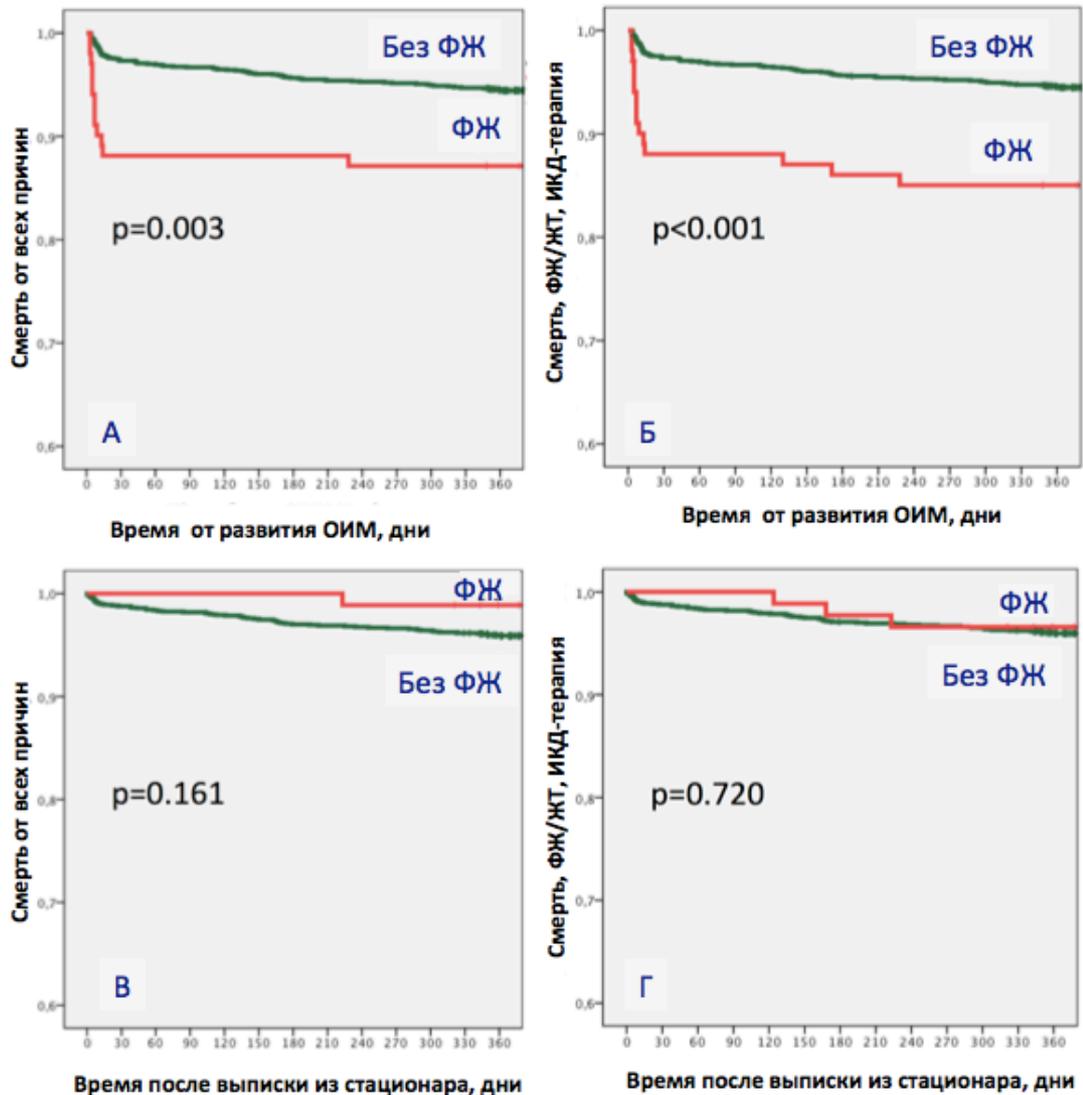


Рисунок 9.2 - Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении (А) общей смертности пациентов, выживших в течение первых 48 часов от развития симптомов ОИМ с элевацией ST; (Б) достижения комбинированной конечной точки, включающей общую смертность, адекватное срабатывание ИКД или новый пароксизм ФЖ/ЖТ в ходе проспективного наблюдения пациентами, выжившими в течение первых 48 часов от развития симптомов инфаркта миокарда; (В) общей смертности пациентов ОИМ с элевацией ST, выписанных живыми; (Г) достижения комбинированной конечной точки, включающей общую смертность, адекватное срабатывание ИКД или новый пароксизм ФЖ/ЖТ в ходе проспективного наблюдения пациентами, выписанными после ОИМ с элевацией ST. Примечания: ОИМ – острый инфаркт миокарда с элевацией ST; ФЖ – фибрилляция желудочков; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор

Таким образом, ФЖ и устойчивая желудочковая тахикардия, требующая дефибрилляции, развившиеся в первые 48 часов от развития симптомов ОИМ, значительно увеличивают внутригоспитальную летальность. Пациенты, успешно реанимированные после ФЖ и выписанные из стационара, имеют благоприятный прогноз. Летальность, вероятность развития повторных жизнеугрожающих аритмий и адекватной ИКД-терапии у пациентов с имплантированными ИКД в группе перенесших ФЖ достоверно не отличается от таковых у пациентов без жизнеугрожающих аритмий в остром периоде ОИМ. Соответственно, пациенты, перенесшие ФЖ в первые 2-ое суток ОИМ, не требуют назначения антиаритмической терапии, за исключением стандартной терапии β -блокаторами, и не требуют профилактической имплантации ИКД. Ведение пациентов, перенесших ФЖ в остром периоде ОИМ с элевацией ST, после выписки из стационара может осуществляться в соответствии с принятыми стандартами вторичной профилактики.

Глава 10. Обсуждение результатов исследования

10.1 Методология исследования.

Проведенное нами исследование включает экспериментальную часть, клиническое проспективное исследование и клиническое ретроспективное исследование. Используя различную методологию, они сфокусированы на наблюдении за течением острого периода ОИМ с элевацией ST, анализе выявленных особенностей и преследуют цель разработки неинвазивных маркеров для оценки периодов ишемии и реперфузии и определения их прогностического значения.

Экспериментальная модель.

В качестве экспериментальной модели ОИМ с элевацией ST была выбрана свиная модель. Выбор определялся необходимостью максимально приблизить модель к реальным клиническим условиям как в отношении массы экспериментальных животных, так и в отношении сходства анатомии и физиологии кровоснабжения сердца [210]. Свиньи имеют похожий на людей размер сердца, соотношение массы сердца к массе тела и строение коронарного русла [81, 245]. Более того, электрофизиологические свойства сердца и метаболические процессы при ишемии у свиней и людей также весьма сходны [127, 238].

В нашем исследовании индукция инфаркта у животных с закрытой грудной клеткой проводилась путем чрескожного коронарного вмешательства, что позволило минимизировать травматизацию, операционный стресс и вторичные физиологические ответные изменения на стресс [157]. Известно, что одним из факторов, существенно влияющих на выраженность реперфузионного повреждения и финальную зону некроза, является температура тела [99, 110, 111, 231]. Чтобы избежать спонтанной гипотермии, температура тела животных поддерживалась на нормальном уровне в 38 С в течение всего эксперимента.

Мы не проводили гистологического исследования, а оценивали площадь некроза миокарда по данным МРТ, однако высокая корреляция результатов МРТ с результатами гистологии в отношении определения площади повреждения миокарда была неоднократно доказана ранее [66, 72, 221].

В нашей модели продолжительность периода окклюзии составляла 40 минут, что существенно короче чем среднее время от развития симптомов до ЧКВ в клинической практике. Однако, с учетом примерно в 7 раз более быстрой прогрессии инфаркта у свиней [123] вследствие более бедного, чем у человека коллатерального кровотока, данная модель соответствует 4-5 часам от развития симптомов, что вполне релевантно для клинической практики.

Чтобы добиться воспроизводимого поражения миокарда в условиях ограниченного количества экспериментальных животных нами во всех случаях производилась окклюзия передней нисходящей артерии, и длительность периода окклюзии во всех случаях была одинаковой. Поэтому ограничением нашей модели явилась невозможность проанализировать влияние локализации инфаркта на динамику показателей реполяризации и деполяризации и развитие желудочковых аритмий.

Наша модель ОИМ передне-перегородочной локализации с финальной зоной некроза 20-30% массы левого желудочка соответствует в клинической практике тяжелой категории распространенных передних инфарктов с высоким риском неблагоприятных исходов. Доля спасенного миокарда в нашей модели составила около 40%, что ниже, чем в клинической практике, где при своевременной реперфузии удается добиться 60%. Данные отличия могут объясняться как более быстрой прогрессией инфаркта у экспериментальных животных в силу обедненного коллатерального кровотока, так и большей выраженностью реперфузионного повреждения при отсутствии пре- и посткондиционирования в эксперименте.

Одной из особенностей экспериментальной модели инфаркта на свиньях является уязвимость этих экспериментальных животных к развитию фибрилляции желудочков в условиях ишемии [188]. В нашем исследовании фибрилляция

желудочков возникла в периоде окклюзии у 50%, а в периоде реперфузии – у 16% экспериментальных животных. В периоде окклюзии распределение желудочковых аритмий в целом, и фибрилляции желудочков в частности характеризовалось наличием двух пиков возникновения аритмий – первый в интервале 0-10 минут от индукции ишемии, второй – 20-30 минут от индукции ишемии, что находится в соответствии с ранее описанными в литературе фазами 1a и 1b аритмогенеза при острой ишемии [88, 239] (Рисунок 10.1).

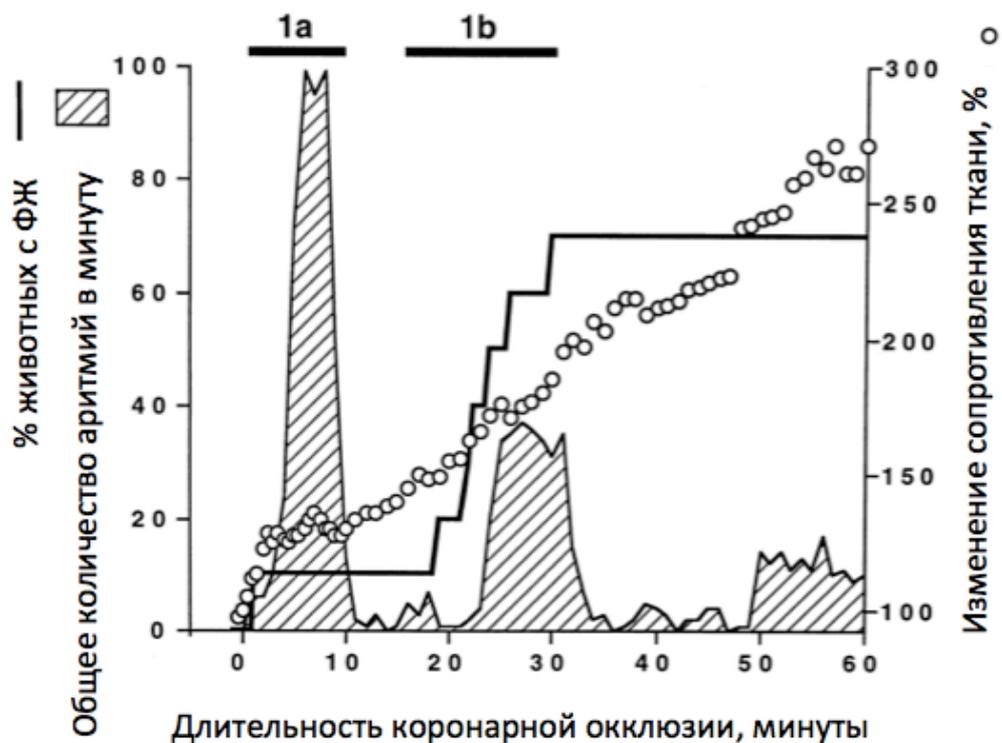


Рисунок 10.1- Фазы аритмогенеза при острой ишемии миокарда [239]

В клинических условиях аритмии фазы 1a обычно возникают до контакта пациента с медиками, и именно они ответственны за сохраняющуюся высокую летальность от ФЖ при ОИМ с элевацией ST на догоспитальном этапе. Поскольку прогрессия инфаркта у свиней происходит быстрее, чем у человека [123], то аритмии фазы 1b возникают во вполне релевантное с точки оказания медицинской помощи время, и выявление электрокардиографических

предикторов надвигающейся ФЖ важно для выявления пациентов высокого риска и немедленного оказания медицинской помощи.

10.2 Динамика показателей, характеризующих процессы деполяризации и реполяризации до реперфузии, на фоне прогрессирования острой ишемии и некроза и их возможность в прогнозировании площади поражения миокарда и развития жизнеугрожающих аритмий

Динамика сегмента ST

Динамика ST в ходе коронарной окклюзии подробно описана в главе 4. Элевация ST возникала уже в первые минуты окклюзии, вскоре достигая пиковых значений, и в дальнейшем постепенно снижалась по мере продолжающейся окклюзии. Такую динамику можно считать закономерной с позиций каскада изменений реполяризации и деполяризации, возникающих по мере прогрессирования ишемии и некроза [273]. Изменения сегмента ST, регистрирующиеся при острой окклюзии коронарной артерии, являются отражением ишемизированного миокарда. С течением времени при сохранении коронарной окклюзии по мере формирования некроза миокарда выраженность элевации ST уменьшается, уступая место изменениям QRS-комплекса [59, 273].

В нашем исследовании максимальная степень элевации ST во время окклюзии не коррелировала ни с размером зоны риска, ни с размером финальной зоны некроза миокарда. Принято считать, что размер зоны повреждения миокарда коррелирует с распространенностью и степенью элевации ST, однако по имеющимся данным литературы оказывается, что степень этой корреляции значительно варьирует, что подробно обсуждалось выше в главе 1. Показано, что выраженность корреляции зависит от степени нарушения кровотока в инфаркт-связанной артерии и наличия коллатерального кровотока. В случае неполной окклюзии или присутствия коллатерального кровотока степень смещения ST хуже коррелирует с объемом повреждения [76]. В одном из недавно опубликованных

исследований с использованием ОФЭКТ также не было выявлено корреляции между величиной ST элевации и размером повреждения миокарда [266]. Таким образом, хотя в целом пациенты с распространенной и выраженной элевацией ST чаще имеют бóльшую зону повреждения, точность прогнозирования площади миокарда в зоне риска на основании изолированной оценки элевации ST недостаточна [59].

Альтернация волны T

В нашем экспериментальном исследовании мы впервые описали последовательную динамику альтернации T в ходе прогрессирования ишемии и некроза. Ранее альтернация волны T, ассоциированная с острой ишемией миокарда, была описана в ходе нагрузочного тестирования [195], во время ишемических эпизодов при стенокардии Принцметала [153, 223] и на фоне транзиторной коронарной окклюзии при электрокатетерной ангиопластике [146, 191]. В нашем исследовании частота регистрации альтернации волны T (93%) была выше, чем в этих исследованиях, в том числе в исследовании с продленной окклюзией коронарной артерии в ходе электрокатетерной ангиопластике [173]. Это обусловлено более выраженной ишемией миокарда с формированием некроза у экспериментальных животных в нашем исследовании.

Динамика альтернации волны T подробно описана в главе 4. Альтернация T появлялась позже, чем возникала элевация ST, и позже достигала своего пика. В предыдущих исследованиях, в которых период окклюзии коронарной артерии был коротким, выраженность альтернации нарастала в течение всего периода окклюзии [173, 191]. В нашем исследовании после достижения максимума альтернация волны T снижалась и исчезала, несмотря на продолжающуюся окклюзию, по всей видимости, вследствие прогрессивной потери жизнеспособных кардиомиоцитов и формирования электрически неактивной некротической ткани в зоне некроза.

Выраженность альтернации волны Т была максимальной в отведениях с максимальной элевацией ST, наиболее часто в V_2 - V_4 , являющимися отражением передне-перегородочной области ЛЖ – региона кровоснабжения ПМЖВ, которая была инфаркт-связанной артерией в нашем исследовании; ОФЭКТ и МРТ также выявили повреждение в этой области. Выявленная нами регион-специфичная природа альтернации волны Т согласуется с данными литературы [191].

Альтернация волны Т считается частотно-зависимым феноменом, требующим для выявления достижения определенной ЧСС. В клинической практике у пациентов, перенесших инфаркт миокарда оценка альтернации волны Т наиболее часто проводится на фоне проведения нагрузочных тестов [182,194]. В условиях экспериментальной модели рубцовых изменений миокарда в отсутствие острой ишемии альтернация волны Т также не регистрировалась на фоне спонтанного ритма, а только на фоне желудочковой стимуляции [101]. Наш эксперимент, где мы наблюдали видимую глазом макроальтернацию волны Т на фоне спонтанного ритма, иллюстрирует важность наличия не только рубцовой ткани, но и острой ишемии миокарда в генезе этого феномена.

В нашем исследовании видимая глазом альтернация волны Т регистрировалась при относительной брадикардии, и учащение ЧСС не предшествовало появлению этого феномена. Возможно, что отчасти это обусловлено применением фентанила в составе анестезиологического пособия. Однако более вероятно, что в основе появления альтернации волны Т при низкой ЧСС лежит выраженная ишемия миокарда, приводящая к нарушению внутриклеточного транспорта ионов кальция [84, 91]. Показано, что в клинических условиях регистрация альтернации волны Т при низкой ЧСС ассоциируется с высоким риском желудочковых аритмий [148].

Во всех случаях, когда у экспериментальных животных возникала фибрилляция желудочков, она развивалась после снижения выраженности альтернации волны Т или ее исчезновения. Нам не удалось выявить зависимости между продолжительностью или максимальной амплитудой альтернации волны Т и риском развития фибрилляции желудочков.

Важной находкой нашего исследования является выявленная нами корреляция максимального уровня альтернации волны Т с размером зоны риска и зоны некроза. Полученные данные позволяют рассматривать альтернацию волны Т у пациентов с ОИМ с элевацией ST как потенциальный прогностический маркер, однако роль и значимость его в клинической практике требуют подтверждения в дальнейших клинических исследованиях.

Изменения ширины и морфологии QRS-комплекса на фоне прогрессирования ишемии и некроза, их связь с размером повреждения миокарда и возможности в прогнозировании «надвигающейся» фибрилляции желудочков

На базе экспериментальной модели мы изучали изменения морфологии QRS-комплекса по мере прогрессии острой ишемии и некроза миокарда, что позволило нам обнаружить ее ассоциацию с размером зоны повреждения миокарда и выявить предикторы надвигающейся фибрилляции желудочков.

Исходно до индукции ишемии QRS-комплекс был узким у всех экспериментальных животных. В течение периода окклюзии ширина QRS-комплекса динамично изменялась, демонстрируя два пика уширения – около 5-й минуты и около 20-й минуты от начала коронарной окклюзии. Далее, несмотря на продолжающуюся окклюзию, QRS сужался, что находится в соответствии с ранее опубликованными экспериментальными данными [282]. Характерная динамика изменений ширины QRS с двумя четко выделяемыми фазами уширения наблюдалась у всех экспериментальных животных, в то время как выраженность этих изменений значительно варьировала. Степень уширения QRS комплекса на втором, отсроченном пике коррелировала с размером повреждения миокарда.

Можно предполагать, что ранний пик уширения QRS может регистрироваться и в клинических условиях, в период острейшей ишемии миокарда, до контакта пациента с медиками. Подтверждением этому являются работы, описывающие транзиторное уширение QRS комплекса на фоне коротких эпизодов ишемии, вызванных кратковременной коронарной окклюзией при ЧКВ

[205, 247, 274]. Поскольку прогрессия инфаркта у свиней происходит приблизительно в 7 раз быстрее, чем у людей [123], то 20 минут коронарной окклюзии в эксперименте соответствуют приблизительно 2-2,5 часам от развития симптомов при ОИМ с элевацией ST – временному интервалу, когда мы оцениваем ЭКГ пациента перед проведением реперфузионной терапии. Согласно классификации Скларовского-Бирнбаума, выявление уширения комплекса QRS и деформации его терминальной части классифицируется как 3-я градация ишемии [47]. Является ли уширение QRS, которое мы наблюдали в эксперименте, отражением тех же физиологических процессов, которые описывает 3-я стадия ишемии, дискуссионно.

Динамическая природа изменений ширины QRS и отсутствие связи между размером зоны повреждения и шириной QRS на первом пике позволяет предположить различные физиологические механизмы, лежащие в основе раннего и отсроченного пиков уширения. Количество АТФ, производимого при анаэробном гликолизе, должно обеспечить выживание «станнированных» ишемизированных миокардиальных клеток в течение 15-20 минут коронарной окклюзии [141]. Соответственно, уширение QRS в первые минуты после окклюзирования коронарной артерии происходит в присутствии острой ишемии, но не некроза, и может быть обусловлено замедленным проведением импульса в ишемизированных субъэндокардиальных слоях. Транзиторный характер раннего уширения QRS с последующей обратной динамикой может быть обусловлен активизацией коллатерального кровотока. Отрицательная корреляция степени коллатерального кровотока и выраженности терминальной деформации QRS была описана в некоторых публикациях [161, 142]. Отсроченный пик уширения QRS наблюдается в то время, когда предполагается развитие некроза миокарда и может быть обусловлен медленным пери-инфарктным проведением.

Известно, что уширение QRS более типично для окклюзии огибающей коронарной артерии. Огибающая артерия кровоснабжает задне-боковую стенку левого желудочка, которая деполяризуется одна из последних [93]. Передняя межжелудочковая артерия кровоснабжает зону, которая деполяризуется одной из

первых, поэтому замедление проведения вследствие окклюзии ПМЖВ может остаться нераспознанным на поверхностной ЭКГ [93, 140, 163]. Возможным объяснением выраженного уширения QRS в нашем исследовании может быть выраженная ишемия миокарда вследствие проксимальной окклюзии ПМЖВ.

Выявленная корреляция ширины комплекса QRS на втором, отсроченном пике с индексами площади повреждения миокарда, подтверждает, что уширение QRS является отражением далеко зашедшей ишемии и ишемического повреждения миокарда.

Изучение изменений морфологии QRS-комплекса по мере прогрессии острой ишемии и некроза миокарда также позволило нам выявить предикторы надвигающейся фибрилляции желудочков. Периоды уширения комплекса QRS совпадали по времени с двумя пиками аритмогенеза (Рисунок 10.2). При этом с развитием ФЖ ассоциировалось быстрое и значительное уширение QRS. Нам удалось выделить количественные критерии, позволяющие прогнозировать развитие ФЖ с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности – так, уширение QRS на 28 мс и более в течение 3 минут позволило прогнозировать надвигающуюся ФЖ с чувствительностью 80% и специфичностью 73%. Интересно, что абсолютная величина ширины QRS-комплекса не имела предсказательного значения в отношении развития жизнеугрожающих аритмий.

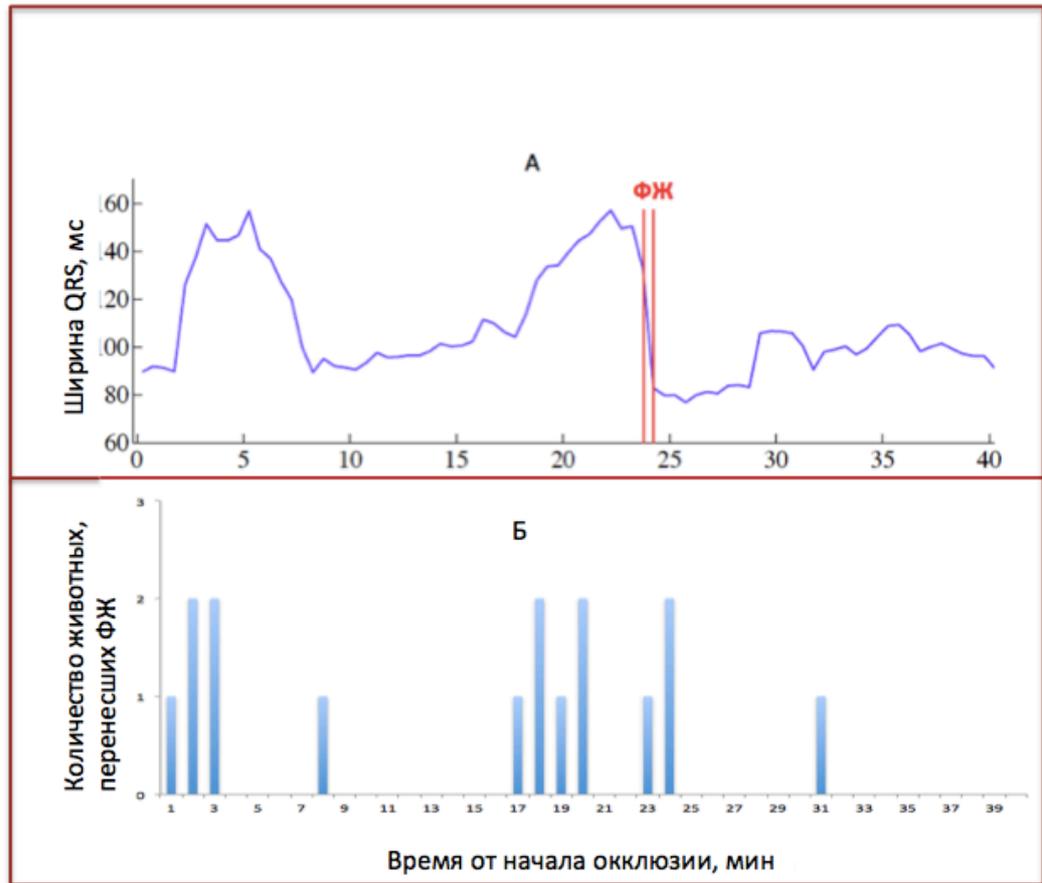


Рисунок 10.2 –Динамика ширины комплекса QRS и распределение эпизодов возникновения ФЖ в ходе коронарной окклюзии при экспериментальном ОИМ

Более того, оказалось, что уширение QRS в большинстве случаев ассоциируется со специфическим изменением морфологии QRS–комплекса - с появлением J-волны или изменением наклона конечной части нисходящего зубца R - «slurring». Такой ЭКГ-феномен регистрировался у всех экспериментальных животных с расширением QRS в течение 3-х минут на 36 мс и более, и у 71% животных с расширением QRS на 28 мс и более. Появление J-волны или «slurring» позволило прогнозировать ФЖ с чувствительностью 80% и специфичностью 68%.

Связь между ЭКГ-паттерном, включающим J-волну или «slurring» с жизнеугрожающими аритмиями при острой ишемии была впервые выявлена при экспериментальных исследованиях [88, 290], потом появились описания клинических случаев [139, 235] и наконец, недавно были опубликованы несколько контролируемых исследований [186, 187, 208, 224, 258].. В

большинстве из этих работ исследовалась прогностическая значимость паттерна ранней реполяризации на ЭКГ, зарегистрированной вне и часто задолго до острого коронарного события [187, 208, 258]. При этом ассоциацию ЭКГ-паттерна ранней реполяризации с последующими неблагоприятными событиями во время острого коронарного эпизода объясняли имевшей место гетерогенностью процессов реполяризации – субстратом, предрасполагающим к развитию жизнеугрожающих аритмий при появлении триггера – острой ишемии [115, 256]. В других исследованиях изучали прогностическую значимость паттерна ранней реполяризации, выявляемого на ЭКГ в подострый период ОИМ с элевацией ST, то есть уже после восстановления кровотока посредством ЧКВ и отсутствия острой ишемии [186, 207, 224]. Мы были первыми, описавшими последовательные изменения морфологии QRS-комплекса и появление паттерна ранней реполяризации по мере прогрессии острой ишемии и некроза миокарда и возможность их использования в прогнозировании надвигающейся фибрилляции желудочков.

Определение границ комплекса QRS в присутствии выраженной элевации ST - сложная и неоднозначная задача; новые методики автоматического ЭКГ-анализа разрабатываются, чтобы разграничить окончание нисходящего колена зубца R и начало сегмента ST [222]. Для того, чтобы объективизировать определение границ QRS, в нашей работе мы выбрали автоматический способ оценки ширины по всем прекардиальным отведениям [171]. Автоматически определенная ширина QRS была различной в разных отведениях, и максимальная ширина QRS достигалась в передних грудных отведениях – регион в зоне кровоснабжения ПМЖВ – инфаркт-зависимой артерии в нашем исследовании. В тех случаях, когда на ЭКГ присутствовала J-волна или выраженное изменение наклона заключительной части нисходящего колена зубца R (slurring), при автоматическом анализе они были отнесены к комплексу QRS [167]. Несмотря на автоматическое отнесение «атрибутов», характерных для синдрома ранней реполяризации к комплексу QRS, отражающему процессы деполяризации, вопрос от трактовке этих изменений в условиях острой ишемии далеко не однозначный.

При дифференциальной диагностике изменений конечной части желудочкового комплекса по поверхностной ЭКГ учитывают появились ли вышеуказанные изменения на фоне урежения или учащения ритма. Появление изменений конечной части комплекса QRS на фоне замедления ритма делает более вероятным вклад процессов реполяризации, в то время как возникновение изменений при учащении ЧСС более типично для изменений деполяризации [46]. В нашем эксперименте все животные были на спонтанном ритме, и мы не регистрировали значимых изменений частоты ритма в ходе окклюзии.

Наше исследование с регистрацией поверхностной ЭКГ в ходе экспериментального инфаркта не позволяет уверенно судить о механизмах формирования J-волны при острой ишемии, предшествующей фибрилляции желудочков. Ранее опубликованные экспериментальные исследования на открытом сердце объясняют формирование J-волны различиями потенциала действия в эндокардиальных и эпикардиальных отделах [288]. Уменьшение входящих токов I_{Na} I_{Ca} и значимое увеличение выходящих токов I_{K-ATP} I_{KAA} , приводящее к преобладанию выходящих токов в эпикарде приводит к формированию зазубрины потенциала действия и появлению выраженной J-волны на поверхностной ЭКГ [46]. Связь между индуцированными острой ишемией I_{to} -опосредованными изменениями потенциала действия, приводящими к формированию трансмурального градиента, предрасполагающего к ре-ентри была впервые описана Yan [290]. По мнению ведущих специалистов, занимающихся экспериментальными исследованиями в этой области, фундаментальные механизмы, ответственные за элевацию ST и возникновение фибрилляции желудочков сходны при острой ишемии и наследственных синдромах с J-волной [45, 290].

Многие исследования сообщали о повышенном риске аритмических осложнений у пациентов с нижней локализацией паттерна ранней реполяризации в нижних отведениях [187, 208, 256]. В нашем исследовании паттерн ранней реполяризации, если присутствовал, то непременно регистрировался в передних отведениях, отражающих территорию, кровоснабжаемую окклюзированной

ПМЖВ. Однако у некоторых экспериментальных животных паттерн ранней реполяризации в передних отведениях сочетался с таковым в нижних отведениях, и эти животные имели тенденцию к более частому развитию ФЖ.

Ввиду наличия выраженной элевации ST как проявления ОИМ с элевацией ST, мы не измеряли высоту точки J над изолинией и наклон сегмента ST, которые также были связаны с риском аритмических событий по данным предыдущих исследований [120, 256, 257].

В заключении обсуждения прогностического значения J-волны, возникающей во время острой ишемии на фоне уширения комплекса QRS, хочется сделать важную с клинической точки зрения ремарку. В целом, феномен ранней реполяризации желудочков, включающий подъем точки J, J-волну или изменение наклона терминальной части нисходящего колена R, обычно регистрируемый у молодых здоровых мужчин, является нормальным ЭКГ-феноменом [152, 175, 176]. Чтобы выделить определенные клинические типы, которые могут ассоциироваться с риском жизнеугрожающих аритмий, в англоязычной литературе предложен термин «J-wave syndromes», отсутствующий в русскоязычной клинической практике [45, 65]. Между тем, ввиду высокой распространенности феномена ранней реполяризации, необходимо не только четкое представление о электрокардиографических признаках, ассоциируемых с риском аритмических событий, но и введение соответствующего терминологического понятия.

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

Хронологически, работа была начата в клинических условиях, и проведение непрерывного мониторинга ЭКГ в 12 отведениях всем пациентам в течение первых суток ОИМ с элевацией ST позволило выявить интересный феномен, поднявший вопросы о его физиологической природе и прогностической роли,

которые, в свою очередь, повлекли за собой планирование и проведение экспериментального исследования.

Непрерывное мониторирование ЭКГ во время проведения тромболитической терапии, которая на тот момент была стандартом оказания помощи больным ОКС с элевацией ST, показало, что элевация ST снижалась монотонно не у всех пациентов. У ряда больных снижению ST предшествовало кратковременное резкое увеличение степени элевации ST, за которым следовало обратное снижение степени элевации и восстановление ST. Регистрация данного электрокардиографического феномена ни в одном случае не сопровождалась рецидивированием болевого синдрома. Резкий скачкообразный характер увеличения степени элевации ST и его последующее быстрое восстановление, часто сопровождающие его нарушения ритма позволили предположить непосредственную связь пика с моментом реперфузии.

В литературе нам встретились данные единичных исследований с применением векторкардиографии на основе ортогональных отведений, в которых также выявлялись парадоксальные изменения вектора комплекса QRS и сегмента ST при реперфузии [189].

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.

На настоящий момент данные о патофизиологических механизмах, лежащих в основе «реперфузионного пика» и его прогностическом значении противоречивы. Возможно, что реперфузионный пик представляет собой

электрофизиологический феномен, обусловленный дисэлектролитными изменениями при реперфузии [73, 80, 265].

В то же время показано, что у больных с реперфузионным пиком выше максимальный уровень высвобождения тропонина [145, 250, 251], ниже фракция выброса левого желудочка [250], больше размер финальной зоны некроза миокарда [166, 251]. Таким образом, реперфузионный пик ассоциируется с большей степенью повреждения миокарда. Однако, не вполне ясно, связан ли он с большим объемом повреждения до реперфузии или с собственно реперфузионным повреждением [253].

Некоторые исследования показывают, что реперфузионный пик ассоциирован с более выраженной элевацией ST до реперфузии, более бедным коллатеральным кровотоком и большим объемом миокарда, вовлеченным в процесс ишемии-реперфузии [179]. По мнению других, пик является отражением реперфузионного повреждения, вносящего свой вклад в финальную площадь некроза [183] и обусловлен дистальной эмболизацией фрагментами тромба и лейкоцитарными агрегатами, спазмом микроциркуляторного русла и отеком [96, 287].

Анализируя результаты нашего исследования, мы не можем убедительно высказаться в пользу той или другой гипотезы происхождения реперфузионного пика. С одной стороны, в нашем экспериментальном исследовании с ангиографически верифицированным полным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии и быстрой нормализацией ST мы не наблюдали феномена no-reflow ни у одного экспериментального животного, хотя диагностировали реперфузионный пик в 100% случаев. С другой стороны, мы не получили и доказательств в пользу гипотезы о том, что реперфузионный пик обусловлен большим объемом миокарда, вовлеченным в процесс ишемии-реперфузии. Мы изучали связь реперфузионного пика с размером зоны риска и финальной площадью некроза, причем в отличие от ранее проведенных исследований не просто учитывали наличие или отсутствие пика, а количественно оценивали степень усугубления элевации ST на пике. По нашим данным, степень

усугубления элевации ST во время реперфузионного пика коррелировала с финальной зоной некроза миокарда, но не с размером зоны риска.

Как уже упоминалось, в условиях экспериментального инфаркта миокарда реперфузионный пик наблюдался при восстановлении коронарного кровотока в 100% случаев. В клинической практике частота регистрации данного электрокардиографического феномена как по нашим, так и по литературным данным ниже и составляет 33-42% при проведении системного тромболитического [197] и 23-63% при проведении первичной ангиопластики [196, 250, 252].

Почему в реальной клинической практике частота регистрации данного феномена ниже? Важным отличием анализируемой нами экспериментальной модели ОИМ с элевацией ST в клинике является быстрая и полная механическая окклюзия ПМЖВ и столь же быстрая одномоментная реперфузия. В реальных условиях прогрессия ОИМ с элевацией ST обусловлена тромботической окклюзией, являющейся результатом провоспалительного и коагуляционного каскадов, зачастую ассоциирующейся с полным или частичным спонтанным лизисом тромба, дистальной эмболизацией и вазоспазмом [264]. Эти факторы могут приводить к перемежающейся обструкции инфаркт-связанной артерии, частичному восстановлению кровотока, и как следствие – запуску механизмов пре- и посткондиционирования, в свою очередь влияющих на динамику ST в ходе реперфузии.

Так, например, у пациентов, которым проводилась первичная ангиопластика, с возникновением реперфузионного пика в момент восстановления кровотока ассоциировалось наличие полной окклюзии инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиографии, в то время как наличие неокклюзирующего тромбоза значительно снижало вероятность возникновения данного феномена. Еще одним предиктором реперфузионного пика в клинической практике оказалась величина смещения ST непосредственно перед началом реперфузии, характеризующая выраженность ишемического повреждения. Вероятность возникновения реперфузионного пика как при проведении системной тромболитической терапии, так и при ЧКВ, не была

ассоциирована с возрастом пациентов, локализацией ОИМ и такими клиническими параметрами, как перенесенный ранее ОИМ, наличие нестабильной стенокардии, предшествующей данному ОИМ, и время от развития симптомов до реперфузии, что согласуется и с данными, полученными Terkelsen [252].

Говоря о клиническом значении реперфузионного пика, прежде всего необходимо сказать, что пик является электрокардиографическим маркером, свидетельствующим о восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии. И если при проведении чрескожных вмешательств кардиолог-интервенционист может ориентироваться на прямые ангиографические критерии эффективности вмешательства [234], то при проведении системной тромболитической терапии основными в оценке эффективности реперфузионной терапии являются косвенные ЭКГ-критерии [29, 241]. Согласно стандартным критериям, тромболитическая терапия признается эффективной, если степень снижения ST через 90 и 180 минут от ее начала составляет 50% и более от исходного.

При непрерывном мониторинговании ЭКГ сразу по регистрации реперфузионного пика, за которым следует быстрое снижение ST, можно сделать заключение об эффективности реперфузионной терапии. Нами показано, что реперфузионный пик, если возникает, то это происходит в пределах первого часа от начала введения тромболитика. Таким образом, предложенный способ оценки эффективности тромболитической терапии, основанный на регистрации реперфузионного пика, позволяет значительно сократить сроки, необходимые для оценки ее эффективности. При неэффективности тромболитической терапии решение о необходимости выполнения спасительного ЧКВ может быть принято в более ранние сроки, а это непосредственным образом влияет на прогноз пациентов [86].

Следующей позицией, требующей обсуждения, является выявленная в некоторых исследованиях ассоциация наличия реперфузионного пика с зоной финального некроза миокарда [166, 252] и и выявленная в нашем исследовании ассоциация размера реперфузионного пика с зоной финального некроза миокарда.

Известно, что размер зоны некроза миокарда является одним из основных факторов, влияющих на прогноз пациентов [52, 70, 71].

Вследствие уменьшения массы сокращающегося миокарда, для поддержания оптимальной насосной функции сердца в постинфарктном периоде происходит запуск компенсаторных механизмов, включающих хронотропные и инотропные эффекты за счет стимуляции адренэргических рецепторов и растяжение жизнеспособного миокарда с увеличением полости ЛЖ [12, 212]. Однако первоначальное увеличение полости ЛЖ, которое может рассматриваться как компенсация, в дальнейшем за счет повышения напряжения стенки ЛЖ приводит к дальнейшему расширению полостей ЛЖ с его дисфункцией [3, 4, 10, 25]. Степень ремоделирования и расширения полостей находится в прямой зависимости от площади некроза миокарда и состояния кровоснабжения жизнеспособного миокарда [144, 212]. Прогрессирующее ремоделирование сердца в свою очередь приводит к прогрессированию сердечной недостаточности и увеличивает риск смерти [23, 104, 246, 283].

Основными показателями, определяемыми при серийных ЭХОКГ и применяемыми для оценки ремоделирования ЛЖ, являются показатели объема и насосной функции ЛЖ [5, 36, 79]. Критерием расширения ЛЖ считают увеличение конечного диастолического объема ЛЖ от одного ЭХОКГ исследования к другому на 20% и более [63, 106]. По данным литературы, к 6 месяцам после ОИМ расширения ЛЖ было выявлено у 34% больных, получивших системную тромболитическую терапию [106] и у 30% обследованных пациентов ОИМ с элевацией ST после первичной ангиопластики [63]. Если применить эти критерии к нашей популяции, то только у 5 обследуемых (4%) к 12 месяцам после ОИМ определялось увеличение КДО ЛЖ на 20% и более от исходного, из них у одного обследуемого был зарегистрирован реперфузионный пик.

Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами в отношении показателей объема ЛЖ через 12 месяцев после ОИМ, пациенты с реперфузионным пиком, как маркером большей зоны повреждения миокарда до

реперфузии и добавочного повреждения миокарда при реперфузии, имевшие более низкую фракцию выброса исходно в 1-ые сутки инфаркта миокарда, через год после перенесенного инфаркта чаще имели проявления хронической сердечной недостаточности на уровне III функционального класса по NYHA. При этом само по себе наличие реперфузионного пика не было предиктором прогрессирования сердечной недостаточности. Предикторами прогрессирования хронической сердечной недостаточности в обследованной нами популяции были глобальная систолическая функция в 1-ые сутки ОИМ и локализация инфаркта, что находится в соответствии с данными литературы [63, 279, 294].

Имеющиеся данные относительно смертности пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ассоциации реперфузионного пика противоречивы. В исследовании группы U. Näslund у пациентов с реперфузионным пиком смертность в течение первого года наблюдения была ниже, чем в группе пациентов, у которых реперфузионный пик не регистрировался, отличий в смертности по данным пятилетнего наблюдения выявлено не было [197]. В исследовании группы C.J.Terkelsen при проспективном наблюдении в течение более чем двух лет общая смертность и смертность от кардиальных причин была достоверно выше в группе больных, у которых был зарегистрирован реперфузионный пик [166]. В нашем исследовании была отмечена тенденция к более высокой летальности в группе реперфузионного пика, однако небольшой размер исследуемой выборки и малое число конечных точек в нашем исследовании не позволил сделать убедительных выводов в отношении прогностической роли реперфузионного пика. Для уточнения прогностической роли реперфузионного пика в отношении последующего ремоделирования миокарда и смертности необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования на более представительных неселектированных группах.

10.4 Жизнеугрожающие аритмии в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией ST: встречаемость, предикторы и прогноз

Встречаемость и предикторы жизнеугрожающих аритмий

Согласно данным литературы, частота развития жизнеугрожающих аритмий при ОИМ с элевацией ST колеблется от 2,1 до 10,2% [49, 50, 178, 192, 271]. В нашем исследовании фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия, потребовавшая дефибрилляции, регистрировались у 7% обследованных. Если сопоставлять наши данные с результатами APEX AMI - масштабного клинического исследования, включившего более 5,5 тысяч пациентов ОИМ с элевацией ST, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам – то частота развития ФЖ в нашем исследовании оказывается выше, чем в APEX AMI (5,7%), несмотря на то, что APEX AMI учитывало все эпизоды устойчивой ЖТ и было нацелено на включение массивных и свежих инфарктов - пациенты с изолированными нижними инфарктами и поступившие после 6 часов от развития симптомов не включались в APEX AMI [178]. Представляется, что более высокая встречаемость жизнеугрожающих аритмий в нашем исследовании обусловлена тем, что будучи исследованием на базе регистра, последовательно включавшим всех госпитализированных с ОИМ с элевацией ST, наше исследование включало и наиболее тяжелые категории пациентов, например перенесших сердечно-легочную реанимацию на догоспитальном периоде (3,5%) и поступивших в отделение рентгенэндоваскулярной хирургии на фоне продолжающейся механической компрессии грудной клетки аппаратом LUCAS (54 человека, что составило 3,1% от включенных в исследование). Такие пациенты обычно подпадают под критерии исключения в большинстве рандомизированных клинических исследований.

В отличие от других исследований на базе регистров, мы проводили детальный анализ историй болезней включенных пациентов, что позволило нам

во-первых верифицировать все эпизоды ФЖ, во-вторых получить информацию о времени и обстоятельствах возникновения ФЖ в изучаемой нами популяции. В целом, 96% всех жизнеугрожающих желудочковых аритмий возникало в первые сутки ОИМ. В исследованиях, проведенных в эру тромболизиса или до широкого использования реперфузионной терапии, доля аритмий, возникших после первых суток ОИМ была выше. Так, в исследовании GUSTO-I 15% от общего числа жизнеугрожающих желудочковых аритмий возникло после 48 часов от развития симптомов [192]. Возникновение в несколько более ранние сроки при ЧКВ по сравнению с системной тромболитической терапией характерно, впрочем, не только для жизнеугрожающих желудочковых аритмий, но и для всех желудочковых аритмий, как показано нами выше в главе 6.1.

В большинстве случаев жизнеугрожающие желудочковые аритмии, если встречались, возникали до реперфузии - (60% от общего числа ФЖ/ЖТ), в 23% сопровождали восстановление коронарного кровотока и лишь в 17% возникали после окончания ЧКВ. Частота возникновения ФЖ или ЖТ, требующей дефибрилляции, во время реперфузии в обследованной нами популяции больных ОИМ с элевацией ST была достаточно стабильной в разные годы и составляла 1,5-2,1%. По данным APEX AMI, ФЖ/ЖТ в отделении эндоваскулярной хирургии возникли у 3,1% пациентов [178], по данным РАМІ – у 4,3% пациентов [177]. Более высокая частота встречаемости жизнеугрожающих аритмий в этих исследованиях обусловлена во-первых учетом ими ФЖ и всех устойчивых ЖТ, в то время как в нашем исследовании учитывались только ФЖ и ЖТ, потребовавшие дефибрилляции. Во-вторых, РАМІ и APEX AMI учитывали все ФЖ/ЖТ, возникшие в отделении эндоваскулярной хирургии, в то время как мы выделяли группу аритмий, непосредственно ассоциированных с восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии.

В нашем исследовании пациенты с ФЖ чаще имели перенесенный ОИМ в анамнезе, что согласуется с ранее опубликованными данными [147, 192]. Доля курильщиков была выше в группе ФЖ, что также согласуется с данными литературы [177]. Большую частоту приема β -блокаторов у пациентов группы

ФЖ, вероятно, следует считать отражением наличия у них сердечно-сосудистой патологии, которая менее точно находит свое отражение в анамнестических данных, содержащихся в регистре.

Можно аналогичным образом относиться и к большей частоте приема дигоксина в группе ФЖ, считая ее более чувствительным, чем данные анамнеза индикатором наличия кардиальной патологии, осложненной застойной сердечной недостаточностью. Однако известно, что хотя дигоксин снижает частоту госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности, он не снижает общую смертность [90], и, более того, увеличивает смертность от «других причин», под которой подразумевается аритмическая смертность [225]. Сравнительно недавно на базе регистра RIKS-HIA было показано, что прием дигоксина пациентами с фибрилляцией предсердий и без застойной сердечной недостаточности в анамнезе является независимым прогностическим фактором смертности пациентов [121]. Более высокий риск развития ФЖ при возникновении ОИМ с элевацией ST у пациентов, принимавших дигоксин, находится в соответствии с данными этих публикаций, подтверждая высказанные предположения о потенциальной опасности этого препарата в условиях острой ишемии.

Известно, что гипокалиемия у пациентов ОИМ с элевацией ST увеличивает риск ФЖ, особенно в первые часы после развития симптомов [201]. В обследованной нами популяции средний уровень калия крови при поступлении был достоверно более низким в группе пациентов с реперфузионной ФЖ, чем в группе пациентов без жизнеугрожающих аритмий, однако при этом оставался в нормальных пределах в обеих группах.

В нашем исследовании в целом для группы ФЖ в остром периоде ОИМ с элевацией ST не было выявлено ассоциации между локализацией инфаркта и риском возникновения ФЖ. Однако реперфузионные жизнеугрожающие желудочковые аритмии чаще возникали у больных с нижней локализацией инфаркта. Большая встречаемость ФЖ при инфарктах нижней локализации [53, 178, 272], и особенно высокая при нижних инфарктах с вовлечением правого

желудочка [289] может объясняться более мощным ионным током I_{to} в эпикарде правого желудочка, чем в эпикарде левого [289]. В литературе есть также данные о более высоком риске ФЖ у пациентов с инфаркт-связанной правой коронарной артерией [177], мы наблюдали в обследованной нами популяции аналогичную тенденцию. Многососудистое поражение коронарного русла у обследованных нами пациентов не было связано с повышенным риском ФЖ, однако стеноз ствола левой коронарной артерии, по-видимому приводя к более выраженной ишемии миокарда и большей площади миокарда, вовлеченной в процесс ишемии-реперфузии, увеличивал риск как реперфузионных аритмий, так и вообще ФЖ в остром периоде ОИМ.

Согласно нашим и литературным данным, риск жизнеугрожающих реперфузионных желудочковых аритмий выше у пациентов с более коротким временем от развития симптомов до ЧКВ [177]. Независимым предиктором развития ФЖ во время реперфузии являлось наличие ФЖ до реперфузии, по-видимому отражающее некую «аритмическую готовность», уязвимость к развитию желудочковых аритмий при острой ишемии у некоторых пациентов.

Для реперфузионной ФЖ мы анализировали не только клинические и ангиографические, но и электрокардиографические предикторы, и показали, что независимым предиктором ФЖ при реперфузии является степень суммарного смещения ST (включающего элевацию ST в отведениях с прямыми признаками инфаркта и реципрокную депрессию) на ЭКГ, зарегистрированной перед ЧКВ. В то же время известно, что отражением выраженности ишемии являются не только параметры реполяризации, но и параметры деполяризации, которые вовлекаются в процесс по мере прогрессирования ишемии [273]. Так, считается, что расширение терминальной части QRS-комплекса, соответствующее 3-ей градации ишемии по классификации Скларовского-Бирнбаума, характерно для далеко зашедшей ишемии миокарда с вовлечением волокон Пуркинье [59]. Третья стадия ишемии по Бирнбауму коррелирует с меньшим объемом сохраненного миокарда при последующей реперфузии и большей финальной площадью некроза миокарда [55, 58]. В нашем исследовании доля пациентов с 3-ей градацией

ишемии по Бирнбауму не отличалась между группами с и без жизнеугрожающих аритмий, несмотря на более короткое время от развития симптомов до ЧКВ в группе ФЖ. Можно предполагать, что это может быть связано с более быстрой прогрессией инфаркта в группе ФЖ вследствие худшего коллатерального кровотока или отсутствия прекондиционирования миокарда [59].

При анализе ассоциации параметров электрокардиограммы, зарегистрированной до развития ОИМ с элевацией ST, с последующим развитием жизнеугрожающих аритмий на фоне течения инфаркта, мы выявили, что продолжительность QRS-комплекса на ЭКГ до ОИМ была связана с последующей ФЖ в периоде реперфузии. Полученные нами данные согласуются с ранее полученными данными о большей продолжительности QRS-комплекса на «исторической» ЭКГ у умерших внезапно на фоне острого коронарного события [258, 280].

Как уже обсуждалось выше, в последнее время было опубликовано несколько исследований, сообщивших о прогностической роли J-волны на ЭКГ вне острого коронарного события в отношении жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти во время острого коронарного события в последующем [151, 187, 224, 258]. В обследованной нами популяции частота элевации точки J составила 0,2%, что значительно ниже, чем в вышеупомянутых исследованиях - 11-16% [187, 258] и в общей популяции - 4,5% [203]. Однако известно, что феномен ранней реполяризации присущ преимущественно пациентам молодого возраста, в дальнейшем частота его регистрации снижается, и к 60-70 годам - среднему возрасту пациентов в нашем исследовании на момент регистрации "исторической ЭКГ" - составляет 1,5% у женщин и 2-3% у мужчин [203]. Кроме того, в исследовании Park Y.M. продемонстрирована динамическая альтернирующая природа J-волны. При проспективном наблюдении за пациентами, перенесшими ОИМ с элевацией ST, с регистрацией ЭКГ во время визитов в клинику через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после выписки J-волна исчезала у 11,9% обследуемых, у которых она регистрировалась на 5-е сутки ОИМ, и выявлялась у 14,6% пациентов, у которых исходно отсутствовала [207]. Ввиду

малой представленности данного ЭКГ-феномена у наших обследованных, мы не можем убедительно высказаться о наличии или отсутствии ассоциации его с развитием жизнеугрожающих аритмий.

Прогностическая роль фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST

Внутригоспитальная смертность в нашем исследовании была значимо выше у пациентов с ФЖ, даже при том, что в анализ выживаемости нами включались только пациенты, успешно реанимированные после ФЖ и пережившие 48-часовой рубеж от развития симптомов ОИМ. Наши данные подтверждают данные исследований, проведенных в эпоху до широкого применения реперфузионной терапии [49], в эру тромболитика [270] и у пациентов, подвергнутых ЧКВ [67, 213]. Несмотря на внедрение и усовершенствование стратегий реперфузии, ФЖ в остром периоде остается важной медицинской проблемой и значимо ухудшает внутригоспитальный прогноз пациентов. Согласно результатам APEX AMI, ФЖ и ЖТ, возникшие после окончания ЧКВ более прогностически неблагоприятны, чем аритмии, развившиеся до его окончания [178]. В нашем исследовании мы не видели достоверных различий, но отмечали тенденцию к более высокой летальности у пациентов, у которых ФЖ развилась после ЧКВ, однако и летальность в группе пациентов с изолированными ФЖ при реперфузии, не переносившими ФЖ ни на более ранних, ни на более поздних этапах ОИМ была более чем в пять раз выше, чем в группе без аритмий.

Основными причинами смерти пациентов на внутригоспитальном этапе в нашем исследовании были декомпенсированная сердечная недостаточность, механические осложнения ОИМ, рецидивы ОИМ и неврологические осложнения, последние - несмотря на стандартную практику применения гипотермии у пациентов после остановки сердца в клинике Лундского Университета [254]. Наши данные по причинам внутригоспитальной летальности находятся в соответствии с данными исследования PAMI [177]. Мы проанализировали

предикторы внутригоспитальной летальности у наших пациентов, по результатам однофакторного анализа ими оказались возраст, ОИМ в анамнезе, наличие сердечной недостаточности 2 функционального класса и выше по классификации Киллип, многососудистое поражение коронарного русла, стеноз ствола левой коронарной артерии, ФЖ до реперфузии и реперфузионная ФЖ. По данным многофакторного анализа, независимую предсказательную ценность имели стеноз ствола левой коронарной артерии и ФЖ до реперфузии.

Принято считать, что являясь предиктором неблагоприятного течения и прогноза ОИМ на внутригоспитальном этапе, ФЖ в остром периоде ОИМ значимо не влияет на отдаленный прогноз у выписавшихся живыми пациентов [49, 143, 270]. Соответственно, современные отечественные и международные рекомендации не предписывают профилактическую установку кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов, успешно реанимированных после ФЖ в первые 48 часов от развития симптомов ОИМ [97]. Основная доказательная база, на которую опираются современные представления о прогностической значимости жизнеугрожающих желудочковых аритмий, получены в эру тромболизиса или даже эпоху до применения реперфузионной терапии [193, 271]. Мы были первыми, показавшими на неселективной выборке пациентов с ОИМ с элевацией ST, подвергнутых чрескожным вмешательствам, что представления о благоприятном долгосрочном прогнозе этих пациентов справедливы и в эпоху ЧКВ. У наших пациентов мы оценивали не только летальность, но и развитие повторных эпизодов ФЖ/ЖТ, а также эффективную ИКД-терапию в течение 1 года наблюдения. Частота достижения комбинированной конечной точки также не отличалась у пациентов с ФЖ и без ФЖ в остром периоде. Уже после публикации данных нашего исследования на базе регистра RIKSHIA были подытожены данные проспективного 5-летнего наблюдения в регистре FAST-MI, также продемонстрировавшие отсутствие влияния ФЖ на отдаленный прогноз [67].

Обсуждая современные рекомендации по ведению пациентов, перенесших ФЖ в остром периоде ОИМ в свете последних опубликованных исследований,

посвященных этой проблеме, нельзя не отметить, что 48-часовой порог, определяющий разделение ФЖ на «ранние» и «поздние» и, соответственно, дальнейшую тактику по отношению к пациентам [97, 295], также берет свое начало из эры до реперфузионной терапии и эпохи тромболитической терапии. У пациентов, подвергнутых ЧКВ, жизнеугрожающие аритмии имеют тенденцию возникать в более ранние сроки после реперфузии. В нашем исследовании частота аритмических событий была очень низкой после 24-часового рубежа от развития симптомов, что не позволило нам убедительно высказываться о прогнозе у подгруппы пациентов, перенесших ФЖ в срок 24-48 часов от развития симптомов. Необходимы дальнейшие исследования для определения прогностически значимого временного рубежа для ФЖ в эру чрескожных вмешательств.

Таким образом, ФЖ в остром периоде ОИМ с элевацией ST ассоциируется с высокой внутрибольничной летальностью и большей частотой осложнений острого этапа ОИМ. ФЖ до реперфузии, но не реперфузионная ФЖ является независимым прогностическим фактором, ассоциируемым с высокой внутрибольничной летальностью. В плане долговременного прогноза ФЖ или полиморфная ЖТ, возникшая в первые 48 часов от развития симптомов ОИМ, рассматривается как возникшая на фоне острой ишемии, как обратимой причины, и не является показанием к имплантации ИКД [97]. Пациенты, перенесшие остановку сердца вследствие фибрилляции желудочков после 48 часов от развития симптомов инфаркта находятся в группе риска в отношении повторной остановки сердца и должны рассматриваться как кандидаты для имплантации ИКД [97, 295]. В подавляющем большинстве случаев имплантация ИКД для первичной профилактики внезапной смерти должна осуществляться не ранее, чем через 40 дней после ОИМ после оценки глобальной систолической функции ЛЖ [158], однако проблема профилактики внезапной смерти в раннем постинфарктном периоде, т.е. в течение первых недель после инфаркта, остается не до конца решенной. Значительное количество пациентов могут не вполне соответствовать общепринятым показаниям для имплантации ИКД, тем не менее

оставаясь в группе риска [158]. Несмотря на отсутствие показаний в международных рекомендациях, для пациентов, перенесших ФЖ в первые 48 часов ОИМ, в соответствии с недавно опубликованным в США консенсусным документом имплантация ИКД может считаться оправданной в следующих случаях: при единичном эпизоде или рецидивирующей ФЖ у пациентов с ФВ $\leq 35\%$; у пациентов с ФЖ в первые 48 часов ОИМ и эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии после 4-х суток ОИМ наряду с индуцируемой ФЖ или ЖТ при электрофизиологическом исследовании после 4-х суток ОИМ; и у пациентов, перенесших ФЖ в первые 48 часов с невозможностью реваскуляризации вследствие особенностей коронарной анатомии [226]. В целом, пациенты, успешно реанимированные и выписанные из стационара после ФЖ, осложнившей течение острого периода, имеют благоприятный долговременный прогноз и, как правило, не нуждаются в установке ИКД или профилактическом назначении антиаритмических препаратов, и могут получать стандартную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики для пациентов, перенесших ОИМ с элевацией ST.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Разработка 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. Несомненный интерес представляет оценка прогностического влияния ФЖ, развившейся в срок 24-48 часов от развития симптомов ОИМ. В нашем исследовании частота аритмических событий

была очень низкой после 24-часового рубежа от развития симптомов, что не позволило 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.
2. 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.
3. 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.

4. Острая ишемия миокарда провоцирует возникновение альтернации зубца Т, наиболее выраженной в отведениях, соответствующих зоне ишемического повреждения, а максимальный уровень альтернации Т коррелирует с размером зоны риска и финальной площадью некроза миокарда.
5. 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.
6. 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.
7. При проведении чрескожных вмешательств пик общей желудочковой эктопической активности наблюдается непосредственно после процедуры, далее количество аритмий снижается, а при системном тромболитическом лечении 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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 чрескожным коронарным вмешательством у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

должна учитываться в оценке риска развития реперфузионной фибрилляции желудочков, 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 инфаркте миокарда с элевацией ST указывает на высокую вероятность возникновения фибрилляции желудочков
4. Телеметрическое наблюдение за пациентами острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента 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 фибрилляции желудочков или полиморфной желудочковой тахикардии, осложнившей течение острого периода инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, не нуждаются в установке имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов или профилактическом назначении антиаритмических препаратов, и могут получать стандартную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики.

Список сокращений

АКШ	аорто-коронарное шунтирование
ГБ	гипертоническая болезнь
ЖТ	желудочковая тахикардия
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дифибриллятор
ИСА	инфаркт-связанная артерия
ЛКА	левая коронарная артерия
КФК-МВ	МВ-фракция креатинфосфокиназы
ЛЖ	левый желудочек
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
ММП	матриксная металлопротеиназа
мс	миллисекунды
мкВ	микровольты
МРТ	магнито-резонансная томография
ОА	огибающая артерия
ОИМ	инфаркт миокарда
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПБПНПГ	полная блокада правой ножки пучка Гиса
ПБЛНПГ	полная блокада левой ножки пучка Гиса
ПКА	правая коронарная артерия
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
СН	сердечная недостаточность
ФЖ	фибрилляция желудочков
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений

ЭХОКГ	эхокардиография
APEX-AMI	Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction
FAST-MI	French registry of the Acute ST elevation Myocardial Infarction
FIRE	Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto
GUSTO	Glibal Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
LLR	Laplacian Likelihood Ratio
MBG	Myocardial blush grade
PAMI	Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
RIKS-HIA	Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register
SPRINT	Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial
ST max	максимальное ST в отведении с наиболее выраженной элевацией
ST sum	суммарное смещение ST во всех отведениях
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction

Список литературы

1. Арипов М.А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / М.А. Арипов, И.В. Бережинский, А.А. Иващенко; под ред. Л.А. Бокерия и др. – М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. – 2002. – 123 с.
2. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П.Лупанов – М.: Медпресс-информ. – 2002. – 296 с.
3. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции / Ю.Н. Беленков // Рус. мед. Журн. – 2000. – №17 – С. 685–694.
4. Белов Ю.В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Варакин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.
5. Берштейн Л.Л. Прогноз увеличения конечно-систолического индекса левого желудочка после острого инфаркта миокарда / Л.Л. Берштейн, В.И. Новиков, Ю.Н. Гришкин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 6. – С. 87–98.
6. Берштейн Л.Л. Прогнозирование постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Л.Л. Берштейн, В.И. Новиков, Ю.Н. Вишневский [и др.] // Кардиология. – 2011. – Т.51 – №3 – С. 17–23.
7. Бобров В.А. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции / В.А.Бобров, В.Н.Симорот // Тер. архив. – 1993. – Т.65 – №9 – С. 56–62.
8. Бойцов С.А. Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома / С.А.Бойцов, П.Я.Довгалевский // Кардиол.вестн.– 2010. – Т. V (XVII), №. 1. – С. 82–86.
9. Бокерия Л.А. Желудочковые аритмии / Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревитшвили, А.В.Ардашев [и др.] – М.: Медпрактика-М. – 2002. – 272 с.

10. Бокерия Л.А. Дилатационное поражение левого желудочка. Вопросы нозологии, диагностики и лечения / Л.А. Бокерия, И.И. Скопин, Е.З. Голухова // Вестн РАМН – 2005. – № 4 – С. 31–37.
11. Бокерия Л.А. Природа и клиническое значение “новых ишемических синдромов”. / Л.А. Бокерия, И.Н. Чичерин – М.: Изд НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – 302 с.
12. Бузиашвили Ю.И. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Ключников, А.М. Мелконян [и др.] // Кардиология. – 2002. – №10 – С. 88–94.
13. Ватутин Н.Т. Реперфузионное повреждение миокарда/ Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, Е.В. Ещенко, И.Н. Кравченко // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2013. –Т. 1. -№1. – С.15–22.
14. Веселова Т.Н. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в оценке жизнеспособности миокарда и прогнозировании развития ремоделирования левого желудочка сердца у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ / Т.Н. Веселова, И. Н. Меркулова, Е.Б. Яровая [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т.53 – №2 – С. 10–18
15. Волынский Ю.Д. Отдаленный прогноз у больных ST-ОИМ в зависимости от продолжительности временного интервала между началом заболевания и выполнением реперфузионной терапии / Ю.Д. Волынский, В.Ю. Полумисков, И.Е. Чернышева [и др.] // Межд. журнал интервенц. кардиоангиангиол. – 2014. – №39 – С.7–15.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц – М.: Практика. – 1998. – 459 с.
17. Дыкун Я.В. Оценка эффективности реперфузионной терапии инфаркта миокарда: от теории «открытой артерии» к адекватной перфузии миокарда / Я.В. Дыкун // Український кардіологічний журнал. – 1999. – № 3. – С. 9–14.

18. Дядык А.И. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда / А.И. Дядык, А.Э.Багрий, О.А. Приколота [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – Т.29 – №3 – С. 92–97.
19. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы. Часть III [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения 12.11.2012).
20. Иоселиани Д.Г. Влияние сроков реперфузии миокарда на ближайший и отдаленный прогноз заболевания у больных ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМ ST) / Д.Г. Иоселиани, И.Ю. Костянов, П.С. Васильев [и др.] // Межд. журнал интервенц. кардиоангиангиол. – 2013. – №33 – С.22–33.
21. Коган А.Х. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и инфаркта и их фармакологическая регуляция / А.Х.Коган, А.Н.Кудрин, Л.В.Кактурский [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1992. – №2 – С. 5–15
22. Концевая А.В. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России / А.В.Концевая, А.М.Калинина, И.Е. Колтунов [и др.] // Новости кардиологии. [Электронный ресурс]. – 2013. – №. 2. – С. 10–11. – URL: <http://www.scardio.ru/cardiologynews/cardiologynews2/> (дата обращения: 05.06.2013).
23. Мазур В.В. Ремоделирование сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом на разных стадиях хронической сердечной недостаточности / В.В. Мазур, А.М.Калинкин, О.А. Замораев [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2008. – №. 3. – С. 18–21.
24. Марков В.А. Сравнительная эффективность фармакоинвазивной стратегии реперфузии миокарда и первичной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.А. Марков, Е.В. Вышков, Д.С. Севастьянова [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т.53 – №10 – С. 10–15

25. Нечесова Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – №11. – С. 7–13
26. Пархоменко А.Н. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных исследованиях / А. Н. Пархоменко, Ж. В.Брыль // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 5–6. – С. 95–99.
27. Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии / А. Н. Пархоменко // Укр.кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 17–25.
28. Рогова Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах /Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.17. – №2. – С. 86–89.
29. Руда М.Я., Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ/ М.Я. Руда, С.П. Голицын, Н.А. Грацианский [и др.] // Кардиоваскулярн. терапия и профилактика. – 2007. – Т.6. – №8. – С. 415–500.
30. Руденко Б.А. Современные тенденции развития реперфузионной терапии у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Б.А. Руденко, А.С. Шаноян, С.А. Бойцов // Межд. журнал интервенц. кардиоангиангиол. – 2014. – №39 – С.31–37.
31. Сазонова Т.Г. Са 2+-транспортирующая система и повреждение мембраны саркоплазматического ретикулума левого желудочка сердца крысы при ишемии и реперфузии / Т.Г. Сазонова, М.Белкина, Сяндюнь Фу [и др.] // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1994. – №2. – С. 130–131.
32. Тавровская Т.В. Велоэргометрия / Т.В. Тавровская – СПб.: ИНКАРТ. – 2007. – 208 с.

33. Татарина А. А. Микровольтная альтернация зубца Т как новый метод анализа изменений фазы реполяризации и выявления латентной электрической нестабильности миокарда / А.А. Татарина, Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон // Кардиология – 2011. – Т.51. – №6. – С.66–83.
34. Трешкур Т.В. Альтернация зубца Т: способна ли предсказать непредсказуемое? / Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон // Вестн. аритмологии – 2009. – Т. 58. – С. 42–51.
35. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современ. наукоемк. технологии. – 2006. – №7. – С.32–40.
36. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н.Шиллер, М.А. Осипов – Москва: Мир. – 1993. – 347 с.
37. Эрлих А.Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2009. – № 7–8. – С. 4–12.
38. Aizawa Y Characteristics of electrocardiographic repolarization in acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation / Y. Aizawa, M. Jastrzebski, T Ozawa [et al.] // J. Electrocardiol. – 2012. – Vol. 45. – №3. – P. 252–259.
39. Aldrich H.R. Use of initial ST-segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarcts / H.R. Aldrich, N.B. Wagner, J. Boswick [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1988. – V.61. – № 10. – P. 749–53.
40. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. // BMJ. – 1994. – V.308. – № 6. – P. 1552.
41. Altman D.G. Diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic plots. / D.G. Altman, J.M. Bland // BMJ. – 1994. – V.309. – № 7. – P. 188.
42. Altman D.G. Practical statistics for medical research – London: Chapman and Hall. – 1997. – 611 p.

43. Altman D.G. Parametric v non-parametric methods for data analysis / D.G. Altman, J.M. Bland // *BMJ*. – 2009. – V.338. – № 4. – P. a3167.
44. Antman E.M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) / E.M. Antman, D.T. Anbe, P.W. Armstrong, [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – № 9. – P.e82–292.
45. Antzelevitch C. J wave syndromes / C. Antzelevitch, G.X. Yan // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol.7. – № 4. – P. 549–558.
46. Antzelevitch C. J wave syndromes: molecular and cellular mechanisms / C. Antzelevitch // *J. Electrocardiol.* – 2013. – Vol. 46. – № 6. – P. 510–518.
47. Atar S, Birnbaum Y. Ischemia-induced ST-segment elevation: classification, prognosis, and therapy / S. Atar, Y. Birnbaum // *J. Electrocardiol.* – 2005. – Vol. 38. – № 4 (Suppl.). – P. 1-7.
48. Bazett H.C. An analysis of time relations of electrocardiograms / H.C. Bazett // *Heart* – 1920. – №7 – P. 353–370.
49. Behar S. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. Principal Investigators of the SPRINT Study / S. Behar, U. Goldbourt, H. Reicher-Reiss [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66. – №17. – P.1208 –1211.
50. Behar S. Prognosis of early versus late ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction / S. Behar, Y. Kishon, H. Reicher-Reiss [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 45. – № 3. – P. 191–198.
51. Bekkers S.C. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis./ S.C. Bekkers, S.K. Yazdani, R. Virmani [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – №16. – P.1649–60.
52. Bello D. Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease / D. Bello, A.

- Einhorn, R. Kaushal [et al.] // *Magn. Reson. Imaging.* – 2011. – Vol. 29. – № 1. – P. 50–56.
53. Berger P.B. Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II trial/ P.B. Berger, N.A. Ruocco, T.J. Ryan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – № 7. – P. 1773–1779.
54. Billgren T. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram predicts rapid progression of necrosis over time and less myocardial salvage by primary angioplasty / T. Billgren, C. Maynard, T.F. Christian [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2005. – Vol. 38. – № 3. – P. 187–194.
55. Birnbaum Y. Distortion of the terminal portion of the QRS on the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction and correlation with infarct size and long-term prognosis (Thrombolysis in Myocardial Infarction 4 Trial) / Y. Birnbaum, R.A. Kloner, S. Sclarovsky [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – № 4. – P. 396–403.
56. Birnbaum Y. Terminal QRS distortion on admission is better than ST-segment measurements in predicting final infarct size and assessing the Potential effect of thrombolytic therapy in anterior wall acute myocardial infarction / Y. Birnbaum, C. Maynard, S. Wolfe [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – № 5. – P. 530–534.
57. Birnbaum Y. Prediction of the extent and severity of left ventricular dysfunction in anterior acute myocardial infarction by the admission electrocardiogram / Birnbaum Y, Criger DA, Wagner GS [et al.] // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – № 6. – P. 915–924.
58. Birnbaum Y. Grade III ischemia on presentation with acute myocardial infarction predicts rapid progression of necrosis and less myocardial salvage with thrombolysis / Y. Birnbaum, K.W. Mahaffey, D.A. Criger [et al.] // *Cardiology.* – 2002. – Vol. 97. – № 3. – P. 166–174.

59. Birnbaum Y. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis / Y. Birnbaum, B.J. Drew // *Postgrad. med. journal.* – 2003. –Vol. 79. –№ 935. – P. 490–504.
60. Bland J.M. Survival probabilities (the kaplan-meier method) / J.M. Bland JM, D.G. Altman // *BMJ.* – 1998. –Vol. 317. –№ 12. – P. 1572.
61. Bland J.M. Statistics notes. The odds ratio / J.M. Bland JM, D.G. Altman // *BMJ.* – 2000. –Vol. 320. –№5. – P. 1468.
62. Boersma E. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma, A.C. Maas, J.W. Deckers [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348.– № 9030. – P. 771–775.
63. Bolognese L. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / L. Bolognese, A.N. Neskovic, G. Parodi [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – № 18. – P. 2351–2357.
64. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion / G.A.Borg // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 1982. – Vol. 14. – № 5. –P. 377–381.
65. Borggreffe M. J-wave syndromes caused by repolarization or depolarization mechanisms a debated issue among experimental and clinical electrophysiologists / M. Borggreffe, R. Schimpf // *J. Am. Coll. Cardiol.* –2010. –Vol. 55. – № 8. – P. 798–800.
66. Bouchard A. Assessment of myocardial infarct size by means of T2-weighted 1H nuclear magnetic resonance imaging / A. Bouchard, R.C. Reeves, G. Cranney [et al.] // *Am. Heart J.* –1989. – Vol.117. – № 2. – P. 281–289.
67. Bougouin W. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry / W. Bougouin, E. Marijon, E. Puymirat [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. –Vol. 35. – № 2. –P. 116–122.
68. Braunwald E. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction / E. Braunwald , R.A. Kloner // *Circulation.* –1982. –Vol. 66.– № 6. – P.1146–1149.

69. Bruce R.A. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation / R.A. Bruce // *Ann. Clin. Res.* –1971. – Vol. 3. – № 6. – P. 323–332
70. Burns R.J. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis / R.J. Burns, R.J. Gibbons, Q. Yi, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – № 1. – P. 30–36.
71. Byrne R.A. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / R.A. Byrne, G. Ndrepepa, S. Braun, [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106.– № 9. – P. 1212-1217.
72. Caputo G.R. Measurement of myocardial infarct size at early and late time intervals using MR imaging: an experimental study in dogs / G.R. Caputo, U. Sechtem, D. Tscholakoff [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1987. – Vol. 149. – № 2. – P.237–243.
73. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias / E. Carmeliet // *Physiol. Rev.* –1999. –Vol. 79. – № 3. – P. 917–1017.
74. Cheung P.Y. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart / P. Y. Cheung, G. Sawicki, M. Wozniak [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – № 15. – P. 1833–1839.
75. Choi C.J. Infarct involution and improved function during healing of acute myocardial infarction: the role of microvascular obstruction / C. J. Choi, S. Haji-Momenian, J.M. Dimaria, [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2004. –Vol. 6.– № 4. – P. 917–925.
76. Christian T.F. Estimates of myocardium at risk and collateral flow in acute myocardial infarction using electrocardiographic indexes with comparison to radionuclide and angiographic measures / T. F. Christian, R. J. Gibbons, I. P. Clements [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* –.1995. – Vol. 26.–№ 2. – P. 388–393.

77. Clements I.P. Electrocardiographic prediction of myocardial area at risk / I. P. Clements, U. P. Kaufmann, K. R. Bailey [et al.] // Mayo Clinic Proceed. Mayo Clinic. – 1991. – Vol. 66. – №10. – P. 985–990.
78. Clemmensen P. Evaluation of formulas for estimating the final size of acute myocardial infarcts from quantitative ST-segment elevation on the initial standard 12-lead ECG / P. Clemmensen, P. Grande, H. R. Aldrich [et al.] // J. Electrocardiol. – 1991. – Vol. 24.– № 1. – P. 77–83.
79. Cohn J.N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – № 3. – P. 569–582.
80. Coronel R. Reperfusion arrhythmias in isolated perfused pig hearts. Inhomogeneities in extracellular potassium, ST and TQ potentials, and transmembrane action potentials / R. Coronel, F.J.Wilms-Schopman, T. Opthof, [et al.] // Circ Res. – 1992. – Vol. 71.– № 5. – P. 1131–1142.
81. Crick S.J. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure / S.J. Crick, M.N. Sheppard, S.Y. Ho [et al.] // J. anatomy. – 1998. – Vol. 193.– Pt. 1. – P. 105 –119.
82. Crompton M. Kinetic evidence for a heart mitochondrial pore activated by Ca²⁺, inorganic phosphate and oxidative stress. A potential mechanism for mitochondrial dysfunction during cellular Ca²⁺ overload / M. Crompton, A. Costi // Eur. J. bioch. –1988. –Vol. 178. – № 2. – P. 489–501.
83. Cura F. A. ST-segment resolution 60 minutes after combination treatment of abciximab with reteplase or reteplase alone for acute myocardial infarction (30-day mortality results from the resolution of ST-segment after reperfusion therapy substudy) / F. A. Cura, M. Roffi, N. Pasca [et al.] Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94.– № 7. – P. 859–863.
84. Cutler M. J. Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death / M. J. Cutler, D. S. Rosenbaum // Heart Rhythm. – 2009. – Vol. 6.– № 3 Suppl. – P. S22–S28.

85. David D. Intramyocardial conduction: a major determinant of R-wave amplitude during acute myocardial ischemia / D. David, M. Naito, E. Michelson, [et al.] // *Circulation*. – 1982. – Vol. 65. – № 1. – P. 161–167.
86. De Luca G. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts / G. De Luca, H. Suryapranata, J. P. Ottervanger [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109.– № 10. – P. 1223–1225.
87. De Groot J. R. Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis / J. R. De Groot, R. Coronel // *Cardiovasc. Res*. – 2004. – Vol. 62.– № 2. – P. 323–334.
88. Di Diego J. M. Cellular basis for ST-segment changes observed during ischemia/ J. M. Di Diego, C. Antzelevitch // *J. Electrocardiol*. – 2003. – Vol. 36 Suppl. – P. 1–5.
89. Di Diego J.M. Ischemic ventricular arrhythmias: experimental models and their clinical relevance / J. M. Di Diego, C. Antzelevitch // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – № 12. – P. 1963–1968.
90. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med*. – 1997. – Vol. 336. – № 8. – P. 525–533.
91. Dilly S. G. Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anaesthetized pig / S. G. Dilly, M. J. Lab // *The Journal of physiology*. – 1988. – Vol. 402. – P. 315–333.
92. Douglas P.S. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/ SCMR 2011 Appropriate use criteria for echocardiography / P.S. Douglas, M.J. Garcia, D.E. Haines et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2011. – V. 24. – № 3. – P. 229–267.
93. Durrer D. Total excitation of the isolated human heart / D. Durrer, R.T. van Dam, G.E. Freud // *Circulation*. – 1970. – Vol. 41. – №6. – 899–912.
94. Engblom H. Rapid initial reduction of hyperenhanced myocardium after reperfused first myocardial infarction suggests recovery of the peri-infarction

- zone: one-year follow-up by MRI / H. Engblom, E. Hedstrom, E. Heiberg [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2.– №1. – P. 47–55.
95. Engelen D. J. Usefulness of frequent arrhythmias after epicardial recanalization in anterior wall acute myocardial infarction as a marker of cellular injury leading to poor recovery of left ventricular function / D. J. Engelen, V. Gressin, M. W. Krucoff [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2003.– Vol. 92. – №10. – P. 1143–1149.
96. Engler R. L. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog / R. L. Engler, G.W. Schmid-Schonbein, R.S. Pavelec // *Am J Pathol.* – 1983. – V.111.– №1. – P.98–111.
97. Epstein A.E. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons / A. E. Epstein, J. P. DiMarco, K. A. Ellenbogen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51.– № 21. – P. e1–e62.
98. Epstein A.E. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / A. E.Epstein, J. P. DiMarco, K. A. Ellenbogen, [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127.– № 3. – P. e283–e352.
99. Erlinge D. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction/ D. Erlinge, M. Gotberg, I. Lang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol.63.– № 18. – P. 1857–1865.

100. Fan X. Matrix metalloproteinase-2: an emerging biomarker for reperfusion injury following percutaneous coronary intervention / X. Fan, R. Schulz // Heart. – 2012. – Vol.98. – № 1. – P.1–2.
101. Flore V. Microvolt T-wave alternans and beat-to-beat variability of repolarization during early postischemic remodeling in a pig heart / V. Flore, P. Claus, G. Antoons [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8.– №7. – P.1050–1057.
102. Frobert O. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. / O. Frobert, B. Lagerqvist, T. Gudnason [et al.] // Am. Heart J. – 2010. – Vol. 160.– № 6. – P. 1042–1048.
103. Frohlich G.M. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI / G.M. Frohlich, P. Meier, S.K. White [et al.] // Eur Heart J. – 2013.–Vol. 34.– №23. – P.1714–1722.
104. Gaudron P. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler, G. Ertl // Circulation. – 1993. – Vol.87.– №3. – P.755–763.
105. Gheeraert P. J. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / P. J. Gheeraert, M. L. De Buyzere, Y. M. Taeymans // Eur. Heart J. – 2006. –Vol. 27. – № 21. – P.2499–2510.
106. Giannuzzi P. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy/ P. Giannuzzi, P.L. Temporelli, E. Bosimini [et al.] // Am. Heart. J. – 2001. – Vol. 141.– № 1. – P. 131–138.
107. Gibbons, R. J. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R. J. Gibbons, G. J.

- Balady, J. T. Bricker [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – № 8. – P. 1531–1540.
108. Gibbons R.J. The quantification of infarct size / R. J. Gibbons, U. S. Valeti, P. A. Araoz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – № 8. – P. 1533–1542.
109. Gore J. M. Arrhythmias in the assessment of coronary artery reperfusion following thrombolytic therapy / J. M. Gore, S. P. Ball, J. M. Corrao [et al.] // *Chest.* – 1988. – Vol. 94. – № 4. – P. 727–730.
110. Gotberg M. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size/ M. Gotberg, G.K. Olivecrona, H. Engblom [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2008. – Vol. 8. – № 4. – P. 7–11.
111. Gotberg M. Hypothermia as an adjunctive therapy in acute myocardial infarction and cardiogenic shock: Doctoral Dissertation / M. Gotberg – Lund University, Faculty of Medicine – 2010. –79 P.
112. Grande P. A comprehensive estimation of acute myocardial infarct size using enzymatic, electrocardiographic and mechanical methods / P. Grande P, N. B. Hindman, K. Saunamaki [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 59.– № 15. – P. 1239–1244.
113. Griffiths E.J. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion / E.J. Griffiths, A.P. Halestrap // *Biochem J.* – 1995. –Vol. 307. – P. 93–98.
114. Gupta A. Ability of microvolt T-wave alternans to modify risk assessment of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis / A. Gupta, D. D. Hoang, L. Karlner [et al.] // *Am. Heart J.* – 2012. –Vol. 163.– № 3. – 354–364.
115. Gussak I. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms / I. Gussak, C. Antzelevitch // *J. Electrocardiol.* – 2000. – Vol. 33.– № 4. – P. 299–309.
116. Habib G.B. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)

- trial. The TIMI Investigators / G.B. Habib, J. Heibig, S.A. Forman [et al.] // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83.– № 3. – P. 739–746.
117. Hackel D.B. Anatomic studies of the cardiac conducting system in acute myocardial infarction / D.B. Hackel, G. Wagner, N.B. Ratliff [et al.] // *Am. Heart J.* – 1972. –Vol. 83.– № 1. – P. 77–81.
118. Hackworthy R.A. Influence of infarct artery patency on the relation between initial ST segment elevation and final infarct size / R.A. Hackworthy, M.B. Vogel, P.J. Harris // *Br. Heart J.* – 1986. – Vol. 56.–№ 3. – P. 222–225.
119. Haider A.W. Early spontaneous intermittent myocardial reperfusion during acute myocardial infarction is associated with augmented thrombogenic activity and less myocardial damage / A.W. Haider, F. Andreotti, D.R. Hackett, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26.– № 3. – P. 662–667.
120. Haissaguerre M. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization / M. Haissaguerre, N. Derval, F. Sacher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358. – №19. – P. 2016–2023.
121. Hallberg P. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study / P. Hallberg, J. Lindback, B. Lindahl [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63.– № 10. – P. 959–971.
122. Hausenloy D.J. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // *J. Mol. Cell. Cardiol.* –2003. –Vol. 35.– № 4. –P. 339–341.
123. Hedstrom E. Infarct evolution in man studied in patients with first-time coronary occlusion in comparison to different species - implications for assessment of myocardial salvage / E. Hedstrom, H. Engblom, F. Frogner, [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2009. – Vol. 11. – № 38.
124. Heiberg E. Automated quantification of myocardial infarction from MR images by accounting for partial volume effects: animal, phantom, and human study/ E. Heiberg, M. Ugander, H. Engblom, M. Gotberg, G.K. Olivecrona, D. Erlinge et al. // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246. – № 2. – P.581–588.

125. Heiberg E. Design and validation of Segment--freely available software for cardiovascular image analysis / E. Heiberg, J. Sjögren, M. Ugander [et al.] // BMC Med. Imaging. – 2010. – Vol.10. – №1.
126. Heusch G. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection. / G. Heusch, K. Boengler, R. Schulz // Basic research in cardiology. – 2010. – Vol. 105. – № 2. –P. 151–154.
127. Heusch G. The in-situ pig heart with regional ischemia/reperfusion - ready for translation / G. Heusch, A. Skyschally, R. Schulz // J. Mol. Cell Cardiol. – 2011. – Vol.50.– № 6. – P. 951–963.
128. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic / G. Heusch // Lancet. – 2013. – Vol. 381.– № 9861. – P.166–175.
129. Holland R.P. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart / R.P. Holland, H.J. Brooks // Clin. Invest. –1976. –Vol. 57. – № 3. – P. 541–550.
130. Ideker R.E. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts / R.E. Ideker, G.S. Wagner, W.K. Ruth [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1982. – Vol. 49.– № 7. – P. 1604–1614.
131. Ikeda T. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction / T. Ikeda, H. Saito, K. Tanno [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89.– № 1. – P. 79–82.
132. Ikeda T. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study / T. Ikeda, H. Yoshino, K. Sugi, [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48.– № 11. – P. 2268–2274.
133. Inserte J. Orphan targets for reperfusion injury/ J. Inserte, J.A. Barrabes, V. Hernando [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 83. – № 2. – P. 169–178.
134. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction / H. Ito // Nature clinic. pract. cardiovasc. medicine. – 2006. – Vol. 3. – № 9. – P. 499–506.

135. Iwakura K. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction/ K. Iwakura K, H. Ito, S. Takiuchi, [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94.– № 6. – P. 1269–1275.
136. Jaffe A.S. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future./ A.S. Jaffe, L. Babuin, F.S. Apple // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol.48.– №1. – P.1–11.
137. Jaffe R. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention/ R. Jaffe, T. Charron, G. Puley, A. Dick, B.H. Strauss // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117.– № 24. – P. 3152–3156.
138. Janse M.J. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction / M.J. Janse, A.L. Wit // *Physiol. Rev.* – 1989. – Vol. 69.– № 4. – P. 1049–1169.
139. Jastrzebski M. Ischemic J wave: novel risk marker for ventricular fibrillation? / M. Jastrzebski, P. Kukla // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6.– № 6. – P. 829–835.
140. James TN. The coronary circulation and conduction system in acute myocardial infarction / T.N. James // *Progr. cardiovasc. diseases*. – 1968. – Vol. 10.– № 5. – P. 410–449.
141. Jennings R.B. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog / R.B. Jennings, H.M. Sommers, G.A. Smyth [et al.] // *Arch Pathol.* – 1960. – Vol. 70. – P. 68–78.
142. Jennings R.B. Roles of collateral arterial flow and ischemic preconditioning in protection of acutely ischemic myocardium / R.B. Jennings, G.S. Wagner // *J. Electrocardiol.* – 2014. – Vol. 47.– № 4. – P. 491–499.
143. Jensen G.V. Does in-hospital ventricular fibrillation affect prognosis after myocardial infarction? / G.V. Jensen, C. Torp-Pedersen, P. Hildebrandt [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18.– № 6. – P.919–924.

144. Jeremy R.W. Patterns of left ventricular dilation during the six months after myocardial infarction / R.W. Jeremy, K.C. Allman, G. Bautovitch [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – Vol. 13.– № 2. – P. 304–310.
145. Johanson P. Prognostic value of ST-segment resolution-when and what to measure / P. Johanson, T. Jernberg, G. Gunnarsson, [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – № 4. – P. 337–345.
146. Joyal M. ST-segment alternans during percutaneous transluminal coronary angioplasty / M. Joyal, R.L. Feldman, C.J. Pepine // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54.– № 7. – P. 915–916.
147. Kaneko H. Role of ischemic preconditioning and inflammatory response in the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfused ST-elevation myocardial infarction / H. Kaneko, T. Anzai, K. Naito [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15.– № 9. – P. 775–781.
148. Kaufman E.S. Influence of heart rate and sympathetic stimulation on arrhythmogenic T wave alternans/ E.S. Kaufman, J.A. Mackall, B. Julka [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279.– № 3. – P. H1248–H1255.
149. Khan I.A. Role of biochemical markers in diagnosis of myocardial infarction / I.A. Khan, N. Wattanasuwan // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 104.– № 2. – P. 238–240.
150. Killip T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients / T. Killip, J.T. Kimball // *Am. J. Cardiol.* – 1967. – Vol. 20.– № 4. – P. 457–464.
151. Kim S.H. The Relationship Between J Wave on the Surface Electrocardiography and Ventricular Fibrillation during Acute Myocardial Infarction / S.H. Kim, D.H. Kim, S.D. Park [et al.] // *J. Korean med. science.* – 2014. – Vol. 29.– № 5. – P. 685–690.
152. Klatsky A.L. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. A.L. Klatsky, R. Oehm, R.A. Cooper [et al.] // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115.– № 3. – P. 171–177.

153. Kleinfeld M.J. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina / M.J. Kleinfeld, J.J. Rozanski // *Circulation* – 1977. – Vol. 55. – № 4. – P. 574–577.
154. Kloner R.A. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog / R.A. Kloner, C.E. Ganote, R.B. Jennings // *J. Clin. Invest.* – 1974. – Vol. 54.– № 6. – P.1496–1508.
155. Kloner R.A. Does ischemic preconditioning occur in patients? / R.A. Kloner, D. Yellon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24.– № 4. – P. 1133–1142.
156. Kobara M. Apoptotic myocytes generate monocyte chemoattractant protein-1 and mediate macrophage recruitment / M. Kobara, N. Sunagawa, M. Abe, N. Tanaka, H. Toba, H. Hayashi et al. // *J Appl Physiol.* – 2008. – V.104.– №3. – P.601–609.
157. Koudstaal S. Myocardial infarction and functional outcome assessment in pigs. *Journal of visualized experiments* / S. Koudstaal, S. Jansen of Lorkeers, J.M. Gho [et al.] // *JoVE.* – 2014.– P. 86.
158. Kusumoto F.M. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials / F.M. Kusumoto, H. Calkins, J. Boehmer, [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130.– № 1. – P. 94–125.
159. Kusuoka H. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium. Depressed Ca²⁺ activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts / H. Kusuoka, J.K. Porterfield, H.F. Weisman [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79. – № 3. – P. 950–961.
160. Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.

161. Lee CW, Hong MK, Yang HS, , et al. Determinants and prognostic implications of terminal QRS complex distortion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction / C.W. Lee, M.K. Hong, H.S. Yang // *Am J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – № 3.– P. 210–213.
162. de Lemos J.A. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy / J.A. de Lemos, E. Braunwald // *J Am Coll Cardiol.* – 2001.– V.38.– №5. – P.1283–1294.
163. Lemmert M.E. Electrocardiographic factors playing a role in ischemic ventricular fibrillation in ST elevation myocardial infarction are related to the culprit artery / M.E. Lemmert, J.S. de Jong, A.M. van Stipdonk [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5. – № 1.– P. 71–78.
164. Lemmert M.E. Electrocardiographic predictors of out-of-hospital sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease / M.E. Lemmert ME, J.J. de Vreede-Swagemakers, L.W. Eurlings [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2012;109(9):1278–82.
165. Lima J.A. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. / J.A.Lima, R.M. Judd, A. Bazille, S.P. Schulman, E. Atalar, E.A. Zerhouni // *Circulation.* – 1995. – Vol.92. – № 5. –P. 1117–1125.
166. Lonborg J. ST peak during primary percutaneous coronary intervention predicts final infarct size, left ventricular function, and clinical outcome / J. Lonborg, H. Kelbaek, L. Holmvang [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2012. – Vol.45.– № 6. – P. 708–716.
167. Macfarlane P.W. measurements in end QRS notching and slurring / P.W. Macfarlane, E.N. Clark // *J. Electrocardiol.* – 2013. – Vol. 46.– № 5. – P. 385–389.
168. Macfarlane P.W., Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper / P.W. Macfarlane, C. Antzelevitch, M. Haissaguerre // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – V. 66. – № 4. – P. 470–477.

169. Majidi M. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' in TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias / M. Majidi, A.S. Kosinski, S.M. Al-Khatib [et al.] // *Europace*. – 2008. – Vol. 10.– № 8. – P. 988–997.
170. Majidi M. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction / M. Majidi, A.S. Kosinski, S.M. Al-Khatib [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol.30.– № 7. – P. 757–764.
171. Martinez J.P. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases / J.P. Martinez, R. Almeida, S. Olmos [et al.] // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. – 2004. – Vol. 51.– № 4. – P. 570–581.
172. Martinez J.P. Methodological principles of T wave alternans analysis: a unified framework / J.P. Martinez, S. Olmos // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. – 2005. – Vol. 52. – № 4. – P. 599–613.
173. Martinez J.P. Characterization of repolarization alternans during ischemia: time-course and spatial analysis / J.P. Martinez, S. Olmos, G. Wagner [et al.] // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. – 2006. – Vol. 53.– № 4. – P. 701–711.
174. Mason R.E. A new system of multiple-lead exercise electrocardiography / R.E. Mason, I. Likar // *Am Heart J.* – 1966. – V. 71. – № 2. – P. 196–205.
175. Maury P. Prevalence of early repolarisation/J wave patterns in the normal population / P. Maury, A. Rollin // *J. Electrocardiol.* – 2013. – Vol. 46.– № 5. – P. 411–416.
176. Mehta M.C. Early repolarization on scalar electrocardiogram / M.C. Mehta, A.C. Jain // *Am. J. med. scienc.* – 1995. – Vol. 309.– № 6. – P. 305–311.
177. Mehta R.H. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes / R.H. Mehta, K.J.

- Harjai, L. Grines [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43.– № 10. – P. 1765–1772.
178. Mehta R.H. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / R.H. Mehta, A.Z. Starr, R.D. Lopes [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301.– № 17. – P. 1779–1789.
179. Miida T. Additional ST-segment elevation immediately after reperfusion and its effect on myocardial salvage in anterior wall acute myocardial infarction / T. Miida, H. Oda, T. Toeda [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol.73.– № 12. – P.851–855.
180. Miller F.C. Ventricular arrhythmias during reperfusion / F.C. Miller, M.W. Krucoff, L.F. Satler [et al.] // *Am. Heart J.* – 1986. – Vol. 112.– № 5. – P. 928–932.
181. Milonas C. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibition on one-year mortality and frequency of repeat acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction / C. Milonas, T. Jernberg, J. Lindback [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 105.– № 9. – P. 1229–1234.
182. Minkkinen M. Enhanced predictive power of quantitative TWA during routine exercise testing in the Finnish Cardiovascular Study / M. Minkkinen, M. Kahonen, J. Viik [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 20.– № 4. – P. 408–415.
183. Monassier J.P. Reperfusion injury in acute myocardial infarction: from bench to cath lab. Part II: Clinical issues and therapeutic options / J.P. Monassier // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2008. – Vol. 101.– № 9. – P. 565–575.
184. Monasterio V. A multilead scheme based on periodic component analysis for T-wave alternans analysis in the ECG / V. Monasterio, G.D. Clifford, P. Laguna P. [et al.] // *Annals of biomed. engineering.* – 2010. – Vol. 38.– № 8. – P. 2532–2541.

185. Murphy E. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury / E. Murphy, C. Steenbergen // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88.– № 2. – P. 581–609.
186. Nakayama M. J-waves in patients with an acute ST-elevation myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention: prevalence, pathogenesis, and clinical implication / M. Nakayama, M. Sato, H. Kitazawa [et al.] // *Europace.* – 2013. – Vol. 15.– № 1. – P. 109–115.
187. Naruse Y. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction / Naruse Y, Tada H, Harimura Y [et al.] // *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* – 2012. – Vol. 5.– № 3. – P. 506–513.
188. Naslund U. A closed-chest myocardial occlusion-reperfusion model in the pig: techniques, morbidity and mortality / U. Naslund, S. Haggmark, G. Johansson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13.– № 9. – P. 1282–1289.
189. Naslund U. Ischaemia and reperfusion induced transient QRS vector changes: relationship to size of the ischaemic territory / U. Naslund, S. Haggmark, G. Johansson [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1993. – Vol. 27.– № 2. – P. 327–333.
190. Naslund U. Quantification of myocardium at risk and detection of reperfusion by dynamic vectorcardiographic ST segment monitoring in a pig occlusion-reperfusion model / U. Naslund, S. Haggmark, G. Johansson [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 1993. – Vol. 27. – № 12. – P. 2170–2178.
191. Nearing B.D. Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human / B.D. Nearing, S.N. Oesterle, R.L. Verrier // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28.– №9. – P. 1440–1449.
192. Newby K.H. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes The GUSTO Investigators / K.H. Newby, T. Thompson, A. Stebbins [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98.– № 23. – P. 2567–2573.

193. Nicod P. Late clinical outcome in patients with early ventricular fibrillation after myocardial infarction / P. Nicod, E. Gilpin, H. Dittrich [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol. 11.– № 3. – P. 464–470.
194. Nieminen T. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test / T. Nieminen, T. Lehtimäki, J. Viik [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28.– № 19. – P. 2332–2337.
195. Nieminen T. Pattern of crescendo TWA may disclose the underlying cardiac pathology / T. Nieminen, R.L. Verrier, K. Nikus [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 43.– № 5. – P. 449–451.
196. Nilsson J.B. Transient increase in ST-segment changes at time of reperfusion in acute myocardial infarction treated by coronary angioplasty / J.B. Nilsson, A. Eriksson, U. Naslund // *J. Invasive Cardiol.* – 1998. – Vol. 10.– № 5. – P. 246–250.
197. Nilsson J.B. The electrocardiographic reperfusion peak in patients with ST-elevation myocardial infarction / J.B. Nilsson, S. Jensen, P. Ottander [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2007. – Vol. 41.– № 1. – P. 25–31.
198. Nilsson L. Early measurements of plasma matrix metalloproteinase-2 predict infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction / L. Nilsson, J. Hallen, D. Atar [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98.– № 1. – P.31–36.
199. Nimura A. Site of transmural late gadolinium enhancement on the cardiac MRI coincides with the ECG leads exhibiting terminal QRS distortion in patients with ST-elevation myocardial infarctions / A. Nimura, N. Sakamoto, N. Nakagawa // *Int Heart J.* – 2012. – Vol. 53.– № 5. – P.270–275.
200. Nordrehaug J.E. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction / J.E. Nordrehaug, K.A. Johannessen, G. von der Lippe // *Circulation.* – 1985. – Vol. 71. –№ 4. – P. 645–649.

201. Nordrehaug J.E. Hypokalaemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction / J.E. Nordrehaug, G. von der Lippe // *Br. Heart J.* – 1983. – Vol. 50.– № 6. – P. 525–529.
202. Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts, 1994-5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group / R.M. Norris // *B.M.J.* – 1998. – Vol. 316. – № 7137. – P. 1065–1070.
203. Noseworthy P.A. The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability / P.A. Noseworthy, J.T. Tikkanen, K. Porthan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57.– № 22. – P. 2284–2289.
204. O'Gara P.T. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127.– № 4. – P. e362–e425.
205. Oguro T. Electrical alternans induced by a brief period of myocardial ischemia during percutaneous coronary intervention: The characteristic ECG morphology and relationship to mechanical alternans / T. Oguro, M. Fujii, K. Fuse [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12.– № 11. – P. 2272–2277.
206. Ozcan K.S Presence of early repolarization on admission electrocardiography is associated with long-term mortality and MACE in patients with STEMI undergoing primary percutaneous intervention / K.S. Ozcan, B. Gungor, M.A. Tatlisu [et al.] // *J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64.– № 3. – P. 164–170.
207. Park Y.M. Early repolarization is associated with atrial and ventricular tachyarrhythmias in patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / Y.M. Park, W.C. Kang, S.Y. Suh [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176.– № 2. – P. 327–332.
208. Patel R.B. Clinical characteristics and prevalence of early repolarization associated with ventricular arrhythmias following acute ST-elevation myocardial

- infarction / R.B. Patel, L. Ilkhanoff, J. Ng [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110.– № 5. – P. 615–620.
209. Pelikka P.A. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation and application of stress echocardiography /P.A. Pelikka, S.F. Nagueh, A.A.Elhendy [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20.– № 9. – P. 1021–1041.
210. Perez de Prado A. Closed-chest experimental porcine model of acute myocardial infarction-reperfusion / A. Perez de Prado, C. Cuellas-Ramon, M. Regueiro-Purrinos [et al.] // *J. pharm. toxicol. methods.* – 2009. – Vol. 60.– № 3. – P. 301–306.
211. Perrelli M.G. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species / M.G. Perrelli, P. Pagliaro, C. Penna // *World J. cardiol.* – 2011. – Vol. 3. – № 6. – P. 186–200.
212. Pfeffer M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation.* – 1990. –Vol. 81.– № 4. – P. 1161–1172.
213. Piccini J.P. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction / J.P. Piccini, J.S. Berger, D.L. Brown // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121.– № 9. – P. 797–804.
214. Pinto D.S. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy / D.S. Pinto, A.J. Kirtane, B.K. Nallamothu [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114.– № 19. – P. 2019–2025.
215. Pueyo E. QRS slopes for detection and characterization of myocardial ischemia / E. Pueyo, L. Sornmo, P. Laguna // *IEEE transactions on bio-medical engineering.* – 2008. – Vol. 55.– № 2 Pt 1. – P. 468–477.
216. Ringborn M. Evaluation of depolarization changes during acute myocardial ischemia by analysis of QRS slopes / M. Ringborn, D. Romero, E. Pueyo, [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 44. – № 4. – P. 416–424.

217. Ringborn M. Ventricular depolarization in ischemic heart disease. Doctoral Dissertation / M. Ringborn Lund University, Faculty of Medicine. – 2013. –93 P.
218. Ringborn M. Pre-hospital evaluation of electrocardiographic grade 3 ischemia predicts infarct progression and final infarct size in ST elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention / M. Ringborn, Y. Birnbaum, S.S. Nielsen [et al.] // J. Electrocardiol. – 2014. – Vol. 47. – № 4. –P. 556–565.
219. Ripa R.S. Consideration of the total ST-segment deviation on the initial electrocardiogram for predicting final acute posterior myocardial infarct size in patients with maximum ST-segment deviation as depression in leads V1 through V3. A FRISC II substudy. / R.S. Ripa, L. Holmvang, C. Maynard [et al.] // J. Electrocardiol. – 2005. – Vol. 38.– № 3. – P. 180–186.
220. Roark S.F. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. III. Correlation with quantitative anatomic findings for inferior infarcts / S.F. Roark, R.E. Ideker, G.S. Wagner [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 51.– № 3. – P. 382–389.
221. Rokey R. Myocardial infarct size quantification by MR imaging early after coronary artery occlusion in dogs / R. Rokey, M.S. Verani, R. Bolli [et al.] // Radiology. – 1986. – Vol. 158.– № 3. – P. 771–774.
222. Romero D. Detection and quantification of acute myocardial ischemia by morphologic evaluation of QRS changes by an angle-based method / D. Romero, M. Ringborn, P. Laguna [et al.] // J. Electrocardiol. – 2013. – Vol. 46.– № 3. – P. 204–214.
223. Rozanski J.J. Alternans of the ST segment of T wave. A sign of electrical instability in Prinzmetal's angina. / J.J. Rozanski, M. Kleinfeld // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1982. – Vol. 5.– № 3. – P. 359–365.
224. Rudic B. Early repolarization pattern is associated with ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction / B. Rudic, C. Veltmann, E. Kuntz [et al.] // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9.– № 8. – P. 1295–1300.

225. Ruelaz R.A. Was it digoxin toxicity?...very likely / R.A. Ruelaz, S.H. Rahimtoola // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11.– № 2. – P. 87–90.
226. Russo A.M. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance / A.M. Russo, R.F. Stainback, S.R. Bailey [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10. – № 4. – P. e11–e58.
227. Sayer J.W. Prognostic implications of ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: new strategies required for further mortality reduction / J.W. Sayer, R.A. Archbold, P. Wilkinson [et al.] // *Heart.* – 2000. – Vol. 84.– № 3. – P. 258–261.
228. Schoos M.M. A novel prehospital electrocardiogram score predicts myocardial salvage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction evaluated by cardiac magnetic resonance / M.M. Schoos, J. Lonborg, N. Vejlstrup [et al.] // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 126.– № 2. – P. 97–106.
229. Schroder K. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction / K. Schroder, K. Wegscheider, U. Zeymer [et al.] // *Lancet.* – 2001 – Vol. 358.– № 9292. – P. 1479–1486.
230. Schwab J.O. Incidence of T wave alternation after acute myocardial infarction and correlation with other prognostic parameters: results of a prospective study / J.O. Schwab, S. Weber, H. Schmitt [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 24.– № 6. – P. 957–961.
231. Schwartz L.M. Epicardial temperature is a major predictor of myocardial infarct size in dogs / L.M. Schwartz, S.G. Verbinski, R.S. Vander Heide [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29.– № 6. – P. 1577–1583.

232. Selvester R.H. Quantitation of myocardial infarct size and location by electrocardiogram and vectorcardiogram. In: Snellin H, editor. Boerhave course in quantitation in cardiology. The Netherlands: Leyden University Press. – 1972. – p. 31.
233. Shah A. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. Reexamining the "gold standard" for myocardial reperfusion assessment / A. Shah, G.S. Wagner, C.B. Granger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35.– № 3. – P. 666–672.
234. Sheehan F.H. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial / F.H. Sheehan, E. Braunwald, P. Canner [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 75.– № 4. – P. 817–829.
235. Shinde R. Occurrence of "J waves" in 12-lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular basis / R. Shinde, S. Shinde, C. Makhale [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2007. – Vol. 30.– № 6. – P. 817–819.
236. Siciari R. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography / R. Siciari, P. Nihoyannopoulos, A Evangelista [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9.– № 4. – P. 415–437.
237. Six A.J. Predictive value of ventricular arrhythmias for patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy / A.J. Six, J.H. Louwerenburg, J.H. Kingma [et al.] // Br. Heart J. – 1991. – Vol. 66.– № 2. – P. 143–146.
238. Skyschally A. Ischemic postconditioning: experimental models and protocol algorithms / A. Skyschally, P. van Caster, E.K. Iliodromitis [et al.] // Basic research in cardiology. – 2009. – Vol. 104.– № 5. – P. 469–483.
239. Smith W.Tt. The Ib phase of ventricular arrhythmias in ischemic in situ porcine heart is related to changes in cell-to-cell electrical coupling. / W.Tt. Smith, W.F. Fleet, T.A. Johnson [et al.] Experimental Cardiology Group,

- University of North Carolina // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92.– № 10. – P. 3051–3060.
240. Sorajja P. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction / P. Sorajja, B.J. Gersh, C. Costantini [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26.– № 7. – P. 667–674.
241. Steg P.G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33.– № 20. – P. 2569–2619.
242. Stenestrand U. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival / U. Stenestrand, L. Wallentin // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285.– № 4. – P. 430–436.
243. Stenestrand U. Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) / U. Stenestrand, S.K. James, J. Lindback [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31.– № 2. – P. 177–186.
244. Stenestrand U. Association between admission supine systolic blood pressure and 1-year mortality in patients admitted to the intensive care unit for acute chest pain / U. Stenestrand, M. Wijkman, M. Fredrikson [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303.– № 12. – P. 1167–1172.
245. Stubhan M. Evaluation of cardiovascular and ECG parameters in the normal, freely moving Gottingen Minipig / M. Stubhan, M. Markert, K. Mayer, [et al.] // *J. pharmacol. toxicol. methods*. – 2008. – Vol. 57.– № 3. – P. 202–211.
246. St John Sutton M. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril / M. St John Sutton, M.A. Pfeffer, T. Plappert [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89.– № 1. – P. 68–75.

247. Surawicz B. QRS changes during percutaneous transluminal coronary angioplasty and their possible mechanisms / B. Surawicz, C.M. Orr, J.B. Hermiller [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30.– № 2. – P. 452–458.
248. Takasugi N. Continuous T-wave alternans monitoring to predict impending life-threatening cardiac arrhythmias during emergent coronary reperfusion therapy in patients with acute coronary syndrome / N. Takasugi, T. Kubota, K. Nishigaki [et al.] // *Europace.* – 2011. – Vol. 13.– № 5. – P. 708–715.
249. Tanasijevic M.J. Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction study (TIMI) 10B. / M.J. Tanasijevic, C.P. Cannon, E.M. Antman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34.– № 3. – P. 739–747.
250. Terkelsen C.J. Potential significance of spontaneous and interventional ST-changes in patients transferred for primary percutaneous coronary intervention: observations from the ST-MONitoring in Acute Myocardial Infarction study (The MONAMI study) / C.J. Terkelsen, B.L. Norgaard, J.F. Lassen [et al.]. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27.– № 3. – P. 267–275.
251. Terkelsen C.J. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / C.J. Terkelsen, J.T. Sorensen, A.K. Kaltoft, [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104.– № 12. – P. 1641–1646.
252. Terkelsen C.J. ST changes before and during primary percutaneous coronary intervention predict final infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction / C.J. Terkelsen, A.K. Kaltoft, B.L. Norgaard [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2009. – Vol. 42.– № 1. – P. 64–72.
253. Terkelsen C.J. The reperfusion ST-peak in acute myocardial infarction / C.J. Terkelsen // *J. Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 44.– № 1. – P. 82–83.
254. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346.– № 8. – P. 549–556.

255. Thygesen K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe, [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33.– № 20. – P. 2551–2567.
256. Tikkanen J.T. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography / J.T. Tikkanen, O. Anttonen, M.J. Junttila [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361.– № 26. – P. 2529–2537.
257. Tikkanen J.T. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome / J.T. Tikkanen, M.J. Junttila, O. Anttonen [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123.– № 23. – P. 2666–2673.
258. Tikkanen J.T. Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event / J.T. Tikkanen, V. Wichmann, M.J. Junttila [et al.] // *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* – 2012. – Vol. 5.– № 4. – P. 714–718.
259. Tjandrawidjaja M.C. Usefulness of the QRS score as a strong prognostic marker in patients discharged after undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / M.C. Tjandrawidjaja, Y. Fu, C.M. Westerhout [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106.– № 5. – P. 630–634.
260. Turer A.T. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy / A.T. Turer, J.A. Hill // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106.– № 3. – P. 360–368.
261. Ugander M. Quantification of myocardium at risk in myocardial perfusion spect by co-registration and fusion with delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging--an experimental ex vivo study / M. Ugander, H. Sonesson, H. Engblom // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2012. – Vol. 32.– № 1. – P. 33–38.
262. Uyarel H. Level of selvester qrs score is predictive of st-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention / H. Uyarel, N. Cam, E. Okmen, [et al.]// *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – № 1239 – P. e1231–1237

263. Valle-Caballero M.J. QRS distortion in pre-reperfusion electrocardiogram is a bedside predictor of large myocardium at risk and infarct size (a METOCARD-CNIC trial substudy) / M.J. Valle-Caballero, R. Fernandez-Jimenez, R. Diaz-Munoz R [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 202.– P. 666–673.
264. Van de Werf F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29.– № 23. – P. 2909-2945.
265. Van Emous J.G. Both Na⁺-K⁺ ATPase and Na⁺-H⁺ exchanger are immediately active upon post-ischemic reperfusion in isolated rat hearts / J.G. Van Emous, J.H. Schreur, T.J. Ruigrok [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – Vol. 30.– № 2. – P. 337–348.
266. van Hellemond I.E. Consideration of QRS complex in addition to ST-segment abnormalities in the estimated "risk region" during acute anterior myocardial infarction / I.E. van Hellemond, S. Bouwmeester, C.W. Olson [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 44.– № 3. – P. 370–376.
267. van 't Hof A.W. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group / A.W. van 't Hof, A. Liem, H. Suryapranata [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97.– № 23. – P. 2302–2306.
268. Venetucci L.A. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release / L.A. Venetucci, A.W. Trafford, S.C. O'Neill [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 77.– № 2. – P.285–292.
269. Verrier R.L. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology / R.L. Verrier, T. Klingenheben,

- M. Malik [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58.– № 13. – P. 1309–1324.
270. Volpi A. One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. The GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico) investigators / A. Volpi, A. Cavalli, M.G. Franzosi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 63.– № 17. – P. 1174–1178.
271. Volpi A. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction--results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) database / A. Volpi, A. Cavalli, L. Santoro, E. Negri // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82.– № 3. – P. 265–271.
272. Volpi A. In-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation / A. Volpi, A. Maggioni, M.G. Franzosi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317.– № 5. – P. 257–261.
273. Wagner GW. *Mariott's Practical Electrocardiography.* 10th ed. Philadelphia Lippincott: Williams and Wilkins; – 2001. – 468 P.
274. Wagner N.B. Transient alterations of the QRS complex and ST segment during percutaneous transluminal balloon angioplasty of the left anterior descending coronary artery / N.B. Wagner, D.C. Sevilla, M.W. Krucoff [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 62.– № 16. – P. 1038–1042.
275. de Waha S. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers / S. de Waha, S. Desch, I. Eitel [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31.– № 21. – P. 2660–2668.
276. van der Pals J. *Cardioprotective treatment strategies.* Doctoral Thesis. – Department of Cardiology. Faculty of Medicine. Lund University, Sweden – 2010. – 78P.
277. Wang P. Measurement of nitric oxide and peroxynitrite generation in the postischemic heart. Evidence for peroxynitrite-mediated reperfusion injury / P.

- Wang, J.L. Zweier // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271.– № 46. – P. 29223–29230.
278. Ward R.M. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. IV. Correlation with quantitative anatomic findings for posterolateral infarcts / R.M. Ward, R.D. White, R.E. Ideker [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 53.– № 6. – P. 706–714.
279. Warren S.E. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis / S.E. Warren, H.D. Royal, J.E. Markis, W. Grossman, R.G. McKay // *J Am Coll Cardiol.* – 1988. – V.11.– №1. – P.12–19.
280. Wong CK, Gao W, Stewart RA, French JK, Aylward PE, White HD. Relationship of QRS duration at baseline and changes over 60 min after fibrinolysis to 30-day mortality with different locations of ST elevation myocardial infarction: results from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion-2 trial / C.K. Wong, W. Gao, R.A. Stewart [et al.] // *Heart.* – 2009. – Vol. 9.– № 4. – P. 276–282.
281. Weaver J.C. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram is associated with severe microvascular injury on cardiac magnetic resonance imaging after ST elevation myocardial infarction / J.C. Weaver, D. Rees, A.M. Prasan [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 44.– № 1. – P. 49–57.
282. Weston P. The value of both ST-segment and QRS complex changes during acute coronary occlusion for prediction of reperfusion-induced myocardial salvage in a canine model / P. Weston, P. Johanson, L.M. Schwartz [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2007. – Vol. 40.– № 1. – P. 18–25.
283. White H.D. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H.D. White, R.M. Norris, M.A. Brown [et al.] // *Circulation.* – 1987. – Vol. 76.– № 1. – P. 44–51.
284. Wilkins M.L. An electrocardiographic acuteness score for quantifying the timing of a myocardial infarction to guide decisions regarding reperfusion

- therapy / M.L. Wilkins, A.D. Pryor, C. Maynard [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol.75.– №8. – P.617–620.
285. Willems J.L. Significance of initial ST segment elevation and depression for the management of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator / J.L. Willems, R.J. Willems, C.M. Willems [et al.] // *Circulation.* – 1990. – Vol.82.– № 4. – P. 1147–1158.
286. Wu K.C. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction / K.C. Wu, E.A. Zerhouni, R.M. Judd [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97.– № 8. – P. 765–772.
287. Xu Y. Activated platelets contribute importantly to myocardial reperfusion injury / Y. Xu, Y. Huo, M.C. Toufektsian [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – № 2. – P. H692–H699.
288. Yan G.X. Cellular basis for the electrocardiographic J wave / G.X. Yan, C. Antzelevitch // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93.– № 2. – P. 372–379.
289. Yan G.X. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance / G.X. Yan, R.S. Lankipalli, J.F. Burke [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42.– № 3. – P. 401–409.
290. Yan G.X. Phase 2 reentry as a trigger to initiate ventricular fibrillation during early acute myocardial ischemia / G.X. Yan, A. Joshi, D. Guo [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110.– № 9. – P. 1036–1041.
291. Yang Z. Myocardial infarct-sparing effect of adenosine A2A receptor activation is due to its action on CD4+ T lymphocytes / Z. Yang, Y.J. Day, M.C. Toufektsian [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114.– № 19. – P. 2056–2064.
292. Yellon D.M. Myocardial reperfusion injury / D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357.– № 11. – P. 1121–1135.
293. Yusuf S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of

- urbanization / S. Yusuf, S. Reddy, S. Ounpuu [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – № 22. – P. 2746–2753.
294. Zaliaduonyte-Peksiene D. Left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: impact of clinical, echocardiographic parameters and polymorphism of angiotensinogen gene / D. Zaliaduonyte-Peksiene, S. Simonyte, V. Lesauskaite [et al.] // *J. renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. – 2014. – Vol. 15. – № 3. – P. 286–293.
295. Zipes D.P. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27.– № 17. – P. 2099–2140.
296. Zweig M.H. Receiver-operating characteristic (roc) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G.Campbell // *Clin Chem*. – 1993. – Vol. 39.– № 17. – P. 561–577.