

Прижиттєва діагностика інтраміокардіальної геморагії в пацієнтів з інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST: поширеність, зв'язок із функцією ендотелію та значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, Є.Б. Єршова, О.І. Іркін,
С.М. Кожухов, А.О. Степура, О.В. Бачинський, Д.О. Білий

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – визначити поширеність та основні чинники ризику інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) у своєчасно ревааскуляризованих хворих із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) зі стійким підйомом сегмента ST, а також оцінити її значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали і методи. Обстежено 24 пацієнтів з першим ГІМ передньої локалізації зі стійким підйомом сегмента ST, яких госпіталізували в перші 6 год (у середньому $2,8 \pm 1,4$ год) від розвитку захворювання. Наявність ІМГ оцінювали методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) з гадолінієвим контрастуванням на 3-тю–4-ту добу ГІМ. Ехокардіографічне дослідження виконували в 1-шу, на 10-ту та 90-ту добу ГІМ, пробу з потокозалежною вазодилатацією – в 1-шу добу ГІМ.

Результати та обговорення. Більше третини (37,5 %) пацієнтів з ГІМ передньої локалізації зі стійким підйомом сегмента ST, яким була проведена первинна перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ПТКА), мали ознаки ІМГ. Геморагічна трансформація ГІМ частіше виявлялася у хворих, яким на догоспітальному етапі призначали еноксапарин (відносний ризик (ВР) 3,75; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,47–9,56) та рідше – в пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00). Відзначено тенденцію до частішого виявлення ІМГ у хворих із дисфункцією ендотелію. Приріст діаметра плечової артерії $\leq 4,9$ % при проведенні проби з потокозалежною вазодилатацією свідчив про схильність до розвитку ІМГ (ВР 3,5; 95 % ДІ 0,9–13,5). Наявність ІМГ асоціювалася з більшою масою некротизованого міокарда та частішим розвитком післяінфарктної дилатації ЛШ (ВР 5,0; 95 % ДІ 1,3–19,7). Додавання до стандартної базисної терапії ГІМ внутрішньовенної форми кверцетину супроводжувалося зниженням імовірності геморагічної трансформації інфаркту міокарда (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00).

Висновки. Предикторами розвитку ІМГ після первинної ПТКА у хворих з ГІМ зі стійким підйомом сегмента ST були догоспітальне введення еноксапарину та ендотеліальна дисфункція, тоді як при багатосудинному (≥ 3) ураженні коронарних артерій ІМГ реєстрували значно рідше. Наявність ІМГ асоціювалася з більшою масою некротизованого міокарда і частішим розвитком післяінфарктної дилатації та дисфункції ЛШ.

Ключові слова: інтраміокардіальна геморагія, гострий інфаркт міокарда, післяінфарктна дилатація, ендотеліальна дисфункція.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – одна з основних причин смертності та втрати працездатності дорослого населення. Широке впровадження методів ранньої реваскуляризації міокарда, насамперед первинного коронарного втручання, суттєво поліпшило результати лікування цих хворих. Утім навіть за умови своєчасної реваскуляризації частина пацієнтів з ГІМ має несприятливий прогноз щодо розвитку післяінфарктної дилатації, дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та серцевої недостатності, що обумовлено недостатнім відновленням кровообігу на рівні мікроциркуляції після відкриття інфарктзалежної артерії. Феномен недостатньої міокардіальної перфузії при повному відновленні прохідності епікардіальної коронарної артерії отримав назву синдрому «невідновленого кровотоку» або no-reflow [33]. Вважається, що цей синдром є мультифакторним за своєю природою, але можна виділити 4 основних причини його розвитку, участь кожної з яких визначається як індивідуальними особливостями, так і часом від розвитку гострого коронарного синдрому до проведення реваскуляризації. До цих причин відносять: ішемічне (1), реперфузійне (2) пошкодження, дистальну емболізацію (3) та індивідуальну чутливість мікроциркуляції до пошкодження (4), яка характеризує генетичну та/або набуту схильність до розвитку цього синдрому [33, 38, 46]. На морфологічному рівні синдром невідновленого кровотоку обумовлений розвитком мікрovasкулярної обструкції (МВО) та/або інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) [4, 39]. Якщо причини виникнення, клінічне значення та методи попередження МВО досить широко вивчаються та обговорюються протягом останніх років, праць, присвячених ІМГ, досить мало. До проведення цього дослідження нас також спонукало часте виявлення ІМГ при проведенні патологоанатомічних досліджень у померлих пацієнтів з ГІМ.

Мета роботи – визначити поширеність та основні чинники ризику інтраміокардіальної геморагії у своєчасно реваскуляризованих хворих із гострим інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST, а також оцінити її значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В аналіз були залучені пацієнти, які брали участь у багатоцентровому, відкритому, рандомізованому, паралельному дослідженні ПРОТЕКТ (Дослідження ефективності та безпечності препарату Корвітин у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда) на базі відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Основними кри-

теріями залучення були вік 30–75 років; наявність ГІМ зі стійким підйомом сегмента ST на ЕКГ – типовий ангінозний біль тривалістю понад 20 хв, підйом сегмента ST не менше 2 мм у двох або більше суміжних грудних відведеннях; передня локалізація ураження міокарда; госпіталізація в перші 6 год від початку симптоматики; наявність показань для проведення реперфузійної терапії та отримана письмова згода. Не залучали пацієнтів, які раніше перенесли інфаркт міокарда, мали хронічну серцеву недостатність або гемодинамічно значущі клапанні вади, тяжку печінкову або ниркову недостатність, а також хворих з істинним кардіогенним шоком, набряком легень, фібриляцією або тріпотінням передсердь, тяжкою формою цукрового діабету, бронхіальною астмою, порушеннями в системі гемостазу, гострим порушенням мозкового кровообігу, травмою або великим хірургічним втручанням, гострим (або загостренням хронічного) запальним процесом, кровотечами, онкологічними і системними захворюваннями [2].

Із жовтня 2014 р. до квітня 2017 р. у дослідження було залучено 37 пацієнтів з гострим першим ГІМ передньої локалізації. Оскільки ІМГ виявляли методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) з подальшою комп'ютерною оцінкою зображень за допомогою пакета кардіологічних програм, остаточною групу становили 24 пацієнти, яким було проведено це дослідження на 3-тій–4-тій добу ГІМ. Причинами не проведення дослідження були несправність томографа або технічна неможливість у 11 випадках, клаустрофобія в одного хворого та наявність металевих імплантатів в одного пацієнта. Характеристику залучених хворих наведено в *табл. 1*.

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) виконували в 1-шу (у середньому через $15,2 \pm 8,1$) год від госпіталізації), на 10-ту та 90-ту добу від розвитку ГІМ на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). ЕхоКГ проводили за стандартною методикою, що передбачала 2D-режим, M-режим і доплерографію [3, 27]. Післяінфарктну дилатацію ЛШ визначали як збільшення кінцевої діастолічного індексу (КДІ) на 20 % і більше на 90-ту добу захворювання порівняно з вихідними значеннями. ЕхоКГ-петлі, записані паралельно з ЕКГ у форматі DICOM, зберігалися в електронному вигляді і в подальшому аналізувалися за допомогою програмного забезпечення на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). Оцінювали: глобальну поздовжню деформацію (ГПД), циркулярну деформацію (ЦД) та глобальну радіальну деформацію (ГРД). Характеристики поздовжньої і радіальної деформації оцінювали в стандартних верхівкових 2-, 3- і 4-камерних позиціях. Оцінку показників циркулярної деформації проводили в позиції по короткій осі на рівні папілярних м'язів [12, 19].

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих (n=24)

Показник	Значення показника
Вік, роки	51,8±8,6
Чоловіча стать	21 (87,5 %)
Артеріальна гіпертензія	11 (45,8 %)
Цукровий діабет	3 (12,5 %)
Куріння	16 (66,7 %)
Стенокардія в анамнезі	2 (8,3 %)
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	1 (4,1 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7±3,9
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	7 (29,2 %)
Передня локалізація ГІМ	24 (100 %)
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, год	2,8±1,4
Первинна ПТКА	24 (100 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$. ПТКА – перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика.

Реактивну гіперемію визначали за допомогою проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ). Пробу проводили на ультразвуковому сканері Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія) за допомогою судинного датчика у 1-шу добу госпітального періоду ГІМ. Високі вимоги висували до методології проведення ППЗВ. Пробу проводили мінімум через 4 год після припинення болів ангінозного характеру, за відсутності явних ознак серцевої недостатності (не залучали пацієнтів з кардіогенним шоком та набряком легенів) та мінімум через 4 год після припинення внутрішньовенної інфузії нітратів (нітрати тривалої дії протягом 1-ї доби не використовували).

Оцінку динаміки формування зони некрозу міокарда проводили на підставі серійного визначення активності МВ-фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК) у сироватці крові. Перший забір крові проводили під час первинного огляду хворого до реваскуляризації міокарда. Потім 5 заборів крові з інтервалами в 2 год, 7-й і 8-й забір з інтервалом в 4 год, потім 9–14-й забори з інтервалами в 6 год та останній 15-й забір через 12 год після передостаннього. Таким чином, усього проводили 15 заборів крові протягом перших 66 год перебування в стаціонарі. За результатами серійного

визначення МВ-КФК проведений розрахунок площі під кривою рівня МВ-КФК від часу (AUC) методом трапецій, що відповідає масі некротизованого міокарда та вимірюється в умовних одиницях або грам-еквівалентах [43].

МРТ проводили на 3-тю–4-ту та на 90-ту добу після розвитку ГІМ на МР-томографі Vantage Titan-1,5T у стандартних проєкціях: SA, 4ch, 2ch, 3ch; з використанням T1- і T2-імпульсних послідовностей без придушення та із придушенням сигналу від жиру. Методика МРТ-дослідження також передбачала оцінку перфузії, раннього та пізнього контрастування міокарда ЛШ після внутрішньовенного болюсного введення парамагнітної контрастної речовини (КР) – гадовісту в дозі 0,1 мл/кг [16, 25, 29]. Виявлення ділянок пошкодженого міокарда у фазу пізнього відстроченого сканування проводили на 15–20-й хвилині після введення КР. Згідно з рекомендаціями Американського товариства кардіологів використовували поділ міокарда ЛШ на 17 сегментів [27]. Результати дослідження оцінювали окремо для кожного сегмента із зазначенням індексу трансмуральності (ІТ, %), який дорівнює відношенню товщини залучення КР до загальної товщини цього сегмента ЛШ.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та статистичної програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0), з використанням непараметричного тесту Вілкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стьюдента, χ^2 -тесту Мантела – Хансела [41]. Критерієм статистично значущої різниці вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні з усіх методів кардіовізуалізації тільки МРТ дозволяє охарактеризувати стан міокарда на тканинному рівні (набряк, некроз, фіброз, порушення мікроциркуляції, ІМГ) і дає уяву щодо поширення та локалізації цих патологічних змін [14]. Тому МРТ усе частіше використовують у пацієнтів з ГІМ для оцінки відновлення мікроциркуляції після реперфузійної терапії, розвитку ІМГ, а також визначення остаточних розмірів зони пошкодження міокарда. Цей метод діагностики дозволяє оцінити наявність та диференціювати МВО від ІМГ [4, 39]. ІМГ – один із варіантів реперфузійного ушкодження серця, коли відновлення кровотоку в інфарктзалежній коронарній артерії призводить до проникнення еритроцитів у товщу міокарда через пошкоджені внаслідок тривалої ішемії капіляри [7, 40]. Продукти розпаду гемоглобіну мають парамагнетичні властивості та скорочують T2-час релаксації [5, 28]. Зона ІМГ

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих виділених груп

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Вік, роки	49,2±7,7	53,3±9,0	0,378
Чоловіча стать	8 (88,9 %)	13 (86,7 %)	0,957
Артеріальна гіпертензія	3 (33,3 %)	8 (53,3 %)	0,496
Цукровий діабет	1 (11,1 %)	2 (13,3 %)	0,957
Куріння	8 (88,9 %)	8 (53,3 %)	0,076
Стенокардія в анамнезі	1 (11,1 %)	1 (6,7 %)	0,688
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	0	1 (6,7 %)	0,334
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,5±4,1	28,8±3,9	0,846
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²	3 (33,3 %)	4 (26,7 %)	0,627

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$.

виглядає як гіпоінтенсивне ядро, оточене гіперінтенсивною зоною набряку міокарда.

Уперше зони ІМГ за допомогою прижиттєвої МРТ-діагностики були виявлені в міокарді собак у режимі дослідження T2w-TSE з високим коефіцієнтом кореляції з гістологічним матеріалом ($r=0,96$) [28]. У 2007 р. С. Basso та співавтори підтвердили можливість використання цього методу для прижиттєвої діагностики ІМГ у людини з високою кореляцією з даними автопсії ($r=0,97$) [5]. У подальшому було виявлено, що ІМГ трапляється майже виключно в зонах МВО [13, 20, 34]. Це свідчить про те, що ІМГ розвивається не стільки внаслідок реперфузійного ушкодження, а є крайнім ступенем порушень мікроциркуляції внаслідок гострого ішемічного ушкодження, коли виникає не тільки погіршення прохідності мікросудин наслідок набряку ендотеліальних клітин, а й незворотні порушення проникливості судинної стінки з виходом еритроцитів у товщу міокарда. На сучасному етапі для визначення ІМГ використовують нові режими, засновані на прямому обчисленні T2 та T2* та які не мають обмежень, характерних для T2w-TSE [24, 34, 48].

У нашому дослідженні для виявлення ІМГ використовували T2-зважені зображення (T2-33), які на відміну від T2*- та SWI-режимів, можуть обумовити хибнопозитивні результати в деяких пацієнтів за рахунок накопичення еритроцитів, клітинного детриту та інших високомолекулярних сполук (роблять час релаксації T2-зваженого зображення коротшим) у зонах МВО. Утім, якщо вважати ІМГ одним із крайніх виявів МВО, цими обмеженнями можна знехтувати.

Ознаки ІМГ при проведенні МРТ виявили у 9 (37,5 %) з 24 хворих. Ці пацієнти були віднесені до

1-ї групи, хворі без ознак ІМГ становили 2-гу групу.

На сьогодні бракує даних щодо часових інтервалів розвитку та трансформації ІМГ. За даними A.N. Mather та співавторів, ІМГ при оцінці в режимі T2w-TSE спостерігалася у 33 % хворих, при цьому її максимальні розміри відзначали через 48 год після первинної ПТКА з наступною поступовою резольцією до 3 міс [31]. У дослідженні D. Carrick та співавторів вірогідність виявлення та розмір зони ІМГ збільшувалися від 23 % у хворих через 4–12 год після реперфузії до 43 % на 3-тю добу від проведення первинної ПТКА. Її розміри суттєво зменшувалися на 10-ту добу спостереження, а через 7 міс ті чи інші ознаки ІМГ спостерігали лише в 13 % хворих [10]. У цьому дослідженні у всіх хворих явища МВО передували розвитку ІМГ, що свідчить про те, що ІМГ є наслідком реперфузійного пошкодження (наступний етап) у зоні МВО. У дослідженні R.P. Amier та співавторів на 5,5 доби після проведення ПТКА ознаки ІМГ були зареєстровані у 54 % хворих, а її розвиток незалежно асоціювався з передньою локалізацією ГІМ та перипроцедурним введенням блокаторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів Пб/ІІа [4].

Клініко-анамнестична характеристика виділених груп хворих представлена в *табл. 2*.

Хворі двох виділених груп суттєво не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками. Відзначена тенденція до більшої кількості курців серед хворих з розвитком ІМГ (1-ша група). Усі хворі мали передню локалізацію ГІМ, поширення ГІМ на бічну стінку ЛШ за даними ЕКГ реєстрували у 3 пацієнтів 1-ї групи та 6 пацієнтів 2-ї групи ($p=0,913$). Хворі виділених груп також не відрізнялися за часом від розвитку

Таблиця 3

Стан епікардіального кровотоку за даними коронарентрикулографії

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Односудинне ураження	5 (55,6 %)	4 (26,7 %)	0,304
Двосудинне ураження	3 (33,3 %)	3 (20,0 %)	0,694
Багатосудинне ураження	1 (11,1 %)	8 (53,3 %)	0,046

симптомів захворювання до госпіталізації ((2,8±1,4) год у 1-й групі проти (2,8±1,5) год у 2-й групі, $p=0,859$) та від розвитку симптомів захворювання до проведення реваскуляризації міокарда ((3,4±1,5) год у 1-й групі проти (3,3±1,4) год у 2-й групі, $p=0,859$).

За даними коронароангіографії, у всіх обстежених хворих інфарктзалежною артерією була передня низхідна гілка лівої коронарної артерії. Втім спостерігалися певні відмінності між групами за кількістю коронарних судин із атеросклеротичним ураженням. Пацієнти з ІМГ частіше мали односудинне ураження коронарних артерій, тоді як хворі 2-ї групи – ураження трьох коронарних артерій (відносний ризик (ВР) 0,21; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,03–1,00) (табл. 3).

Можливо припустити, що певна адаптація до хронічної ішемії (прекондиціювання) та наявність колатерального кровообігу у хворих із багатосудинним ураженням попереджали розвиток незворотного ушкодження мікроциркулярного русла та інтраміокардіальної геморагії в умовах гострої ішемії-реперфузії міокарда. Навпаки оклюзія коронарної артерії в невідготовленому серці, навіть в умовах своєчасної реваскуляризації, частіше призводила до пошкодження мікросудин та виходу еритроцитів у товщу міокарда.

Раніше нами було продемонстровано, що пацієнти з розвитком синдрому no-reflow мають порушення ендотеліязалежної судинної реактивності [1]. На цьому етапі була проведена оцінка результатів ППЗВ у хворих з розвитком ІМГ. Середній приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ у 1-шу добу ГІМ становив (3,5±2,5) % у хворих 1-ї групи та (6,4±5,2) % – у хворих 2-ї групи ($p=0,112$). Найбільшу чутливість (77,8 %) та специфічність (66,7 %) щодо розвитку ІМГ було виявлено для показника приросту діаметра плечової артерії $\leq 4,9$ % при проведенні ППЗВ (ВР 3,5; 95 % ДІ 0,9–13,5). Таким чином, статистично значущої асоціації між розвитком ІМГ після реваскуляризації міокарда та результатами проби з реактивною гіперемією у 1-шу добу ГІМ не виявлено, втім тенденція до такого зв'язку явно простежувалася.

За результатами серійного визначення активності МВ-КФК у сироватці крові пацієнти 1-ї

групи мали суттєво більшу середню площу під кривою вимивання ферменту. Таким чином, розвиток ІМГ асоціювався зі значно більшою масою некротизованого міокарда (рис. 1).

Ці дані отримали підтвердження при проведенні повторної (на 90-ту добу після розвитку ГІМ) МРТ з гадолінієвим контрастуванням. Гадолінієві КР краще накопичуються в зонах зі збільшенням позаклітинного простору (набряк, детрит, фіброз) [23, 30, 37]. При ГІМ вимивання КР з пошкоджених клітин відбувається набагато повільніше [8, 9], тому через 5–10 хв концентрація КР у життєздатному міокарді стає набагато нижчою, ніж у зоні пошкодження [42]. Після формування рубця (післяінфарктний кардіосклероз) накопичення контрасту обумовлено збільшенням позаклітинного простору через накопичення колагену та тривалішим його вимиванням через зменшення щільності капілярів [26, 30]. Добра роздільна здатність МРТ при контрастуванні міокарда та значна відмінність в інтенсивності сигналу між контрастованими ділянками та ділянками без контрасту ідентифікують навіть мінімальні зони

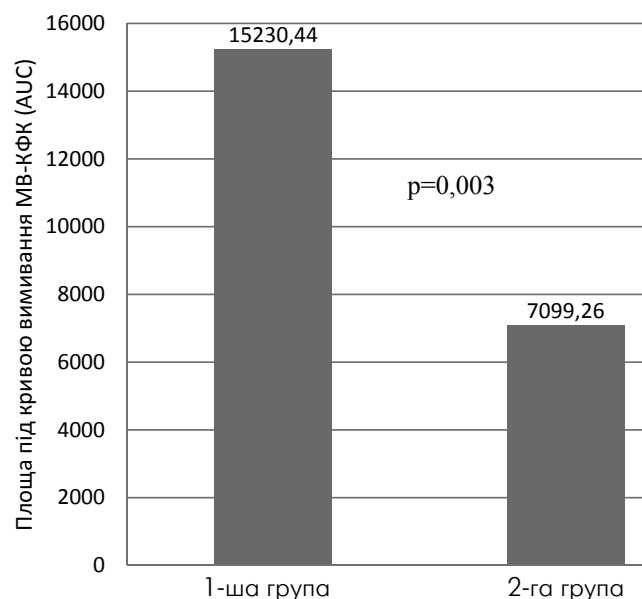


Рис. 1. Маса некротизованого міокарда у хворих виділених груп.

Таблиця 4

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням на 90-ту добу гострого інфаркту міокарда (M±SD)

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Кількість сегментів з IT ≥ 1	6,8±0,8	6,2±1,8	0,330
Середній IT	1,4±0,2	1,1±0,4	0,043
Кількість сегментів з IT = 4	4,4±1,7	2,0±1,9	0,030
Відношення кількості сегментів з IT = 4 до кількості сегментів з IT ≥ 1 %	65,1±23,7	30,9±27,9	0,031

фіброзної тканини. Метод МРТ дозволяє оцінити не тільки поширеність (кількість залучених сегментів), а й глибину ураження у відсотковому співвідношенні до товщини стінки ЛШ. Цей показник отримав назву індекс трансмуральності. Для оцінки поширення та глибини післяінфарктного фіброзу (відповідає зоні ушкодженого міокарда) використовували стандартизовану схему поділу ЛШ на 17 сегментів, рекомендовану Американською кардіологічною асоціацією [27]. Глибину ураження кожного сегмента оцінювали за шкалою: сегменти, в яких не виявлено відтермінованого контрастування – 0 балів, відтерміноване контрастування менше 25 % товщини стінки ЛШ – 1 бал, 25–50 % товщини стінки – 2 бали, 50–75 % товщини стінки – 3 бали, понад 75 % товщини стінки – 4 бали.

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням на 90-ту добу ГІМ у виділених групах представлені в *табл. 4*.

Ці дані свідчать, що при однаковій кількості уражених сегментів інфаркт міокарда в пацієнтів з ІМГ характеризувався значно більшою глибиною. У цій групі хворих накопичення гадолінієвого контрасту за трансмуральним типом спостерігалось майже у двох третинах сегментів, що постраждали внаслідок ГІМ, тоді як у пацієнтів без ІМГ ознаки трансмурального ураження відзначено тільки в кожному третьому ушкодженому сегменті.

Незважаючи на більшу масу некротизованого міокарда кількість госпітальних ускладнень у хворих двох груп суттєво не відрізнялася. Навпаки пацієнти 2-ї групи мали тенденцію до частішого розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії, що можна пояснити більшою кількістю хворих із багатосудинним ураженням за даними коронарорентрикулографії (*табл. 5*).

Хворі двох груп суттєво не відрізнялися за основними показниками ЕхоКГ (об'ємні характеристики, показники систолічної та діастолічної функції ЛШ) у 1-шу добу захворювання. Не виявлено також суттєвих відмінностей між групами щодо початкових показників деформації ЛШ за даними спекл-трекінг ЕхоКГ. Динаміка показників ЕхоКГ представлена в *табл. 6*. В обох

групах у динаміці спостереження відзначали збільшення основних об'ємних характеристик ЛШ (КДО, КСО, УО) та їх похідних (КДІ, КСІ, УІ), а також ФВ ЛШ. Суттєвої різниці між середніми значеннями цих показників на 10-ту та 90-ту добу в пацієнтів двох виділених груп не спостерігалось. Утім, якщо на 10-ту добу частка хворих зі збільшенням КДІ на 20 % була однаковою в обох групах, то через 3 міс ознаки післяінфарктної дилатації статистично значуще частіше спостерігали в групі пацієнтів з ознаками ІМГ (*рис. 2*).

Дані небагатьох клінічних досліджень свідчать про те, що наявність ІМГ є незалежним предиктором розвитку дисфункції ЛШ та патологічного післяінфарктного ремоделювання [4, 10, 31, 34, 39]. Утім у деяких із цих досліджень ІМГ при мультिवаріантному аналізі не мала додаткового прогностичного значення перед МВО та розміром інфаркту міокарда за даними пізнього гадолінієвого контрастування [6]. Наші дані збігаються з результатами більшості досліджень і свідчать про суттєве значення ІМГ для розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ (ВР 5,0; 95 % ДІ 1,3–19,7).

При аналізі стандартних показників ЕхоКГ ми не виявили суттєвих асоціацій між наявністю ІМГ та ФВ ЛШ або показниками діастолічної функції ЛШ. Тому для більш детального аналізу впливу ІМГ на скорочувальну функцію ЛШ був проведений аналіз показників деформації ЛШ у динаміці 3 міс спостереження. Раніше було показано, що показники поздовжньої та циркулярної деформації ЛШ корелюють із поширеністю та глибиною ураження серця при ГІМ [11, 32, 47]. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця субендокардіальні поздовжні м'язові волокна є найбільш чутливими до порушень перфузії і першими страждають в умовах ішемії [17, 44]. У кількох дослідженнях показники циркулярної та поздовжньої деформації були незалежними маркерами післяінфарктної дилатації ЛШ [18, 22, 35, 36] та асоціювалися з розвитком серцево-судинних подій – смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності [35]. Динаміка показників деформації ЛШ представлена в *табл. 6* та на *рис. 3*.

Таблиця 5

Перебіг госпітального періоду захворювання

Показник		1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p
Гостра лівошлуночкова недостатність (Killip 2–3)		2 (22,2 %)	2 (13,3 %)	0,545
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	2 (22,2 %)	1 (6,7 %)	0,325
	ФП/СВТ	0	1 (6,7 %)	0,334
Рання післяінфарктна стенокардія		0	3 (20,0 %)	0,082
Тромбоутворення в ЛШ		2 (22,2 %)	2 (13,3%)	0,545
Госпітальна пневмонія		1 (11,1 %)	1 (6,7 %)	0,688
Клінічно значуща кровотеча (BARC)		0	1 (6,7 %)	0,334

ФШ – фібриляція шлуночків; ШТ – шлуночкова тахікардія; ФП – фібриляція передсердь; СВТ – суправентрикулярна тахікардія.

Виявлено, що на 90-ту добу захворювання глобальна поздовжня деформація ЛШ у пацієнтів з ознаками ІМГ була значно гіршою, ніж у пацієнтів 2-ї групи (p=0,039).

Усі пацієнти отримували стандартну, базисну терапію відповідно до чинних рекомендацій [15]. Протягом госпітального періоду лікування всім хворим призначали аторвастатин (початкова доза

Таблиця 6

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих виділених груп у динаміці госпітального періоду захворювання (M±SD)

Показ- ник	1-ша група (n=9)			2-га група (n=15)			p між групами на 1-шу добу	p між групами на 10-ту добу	p між групами на 90-ту добу
	1-ша доба	10-та доба	90-та доба	1-ша доба	10-та доба	90-та доба			
КДО ЛШ, мл	121,1 ±16,3	133,8 ±20,4	146,5 ±29,8	123,0 ±22,1	134,6 ±24,8	136,4 ±35,3	0,816	0,939	0,490
КДІ ЛШ, мл/м ²	59,7±9,9	65,6±10,0	72,2±17,2	60,2±8,0	65,6±9,5	66,3±13,1	0,900	0,990	0,440
КСО ЛШ, мл	66,9±8,6	70,8±11,5	77,7±21,4	65,6±14,6	70,5±15,6	70,5±27,7	0,790	0,960	0,510
КСІ ЛШ, мл/м ²	33,0±5,8	34,8±6,2	38,4±11,9	32,0±5,5	34,4±6,6	34,1±11,4	0,677	0,890	0,440
УО ЛШ, мл	54,2±10,2	63,0±10,3	68,8±12,0	57,4±10,9	64,1±12,0	65,9±11,0	0,485	0,830	0,600
УІ ЛШ, мл/м ²	26,7±5,3	30,8±4,4	33,8±6,5	28,2±4,6	31,2±4,6	32,2±3,8	0,486	0,860	0,560
ФВ ЛШ, %	44,6±4,2	47,3±2,8	47,5±5,7	46,9±5,3	47,8±4,7	49,7±7,6	0,240	0,780	0,470
Е/А	1,1±0,4	1,6±0,7	1,3±0,8	1,0±0,3	1,3±0,5	1,2±0,5	0,380	0,300	0,810
Е/е'	6,7±1,8	7,7±2,5	7,3±2,5	6,8±2,0	7,1±1,7	6,7±2,1	0,920	0,490	0,600
ГПД, %	-8,2±1,7	-9,9±2,8	-8,7±2,0	-9,3±2,3	-9,9±2,9	-11,0±3,9	0,210	0,940	0,039
ГРД, %	18,7±4,5	20,7±5,2	16,9±4,2	19,8±7,8	17,7±6,7	17,8±5,7	0,470	0,250	0,501
ЦД, %	-12,5±5,9	-15,3±7,4	-12,0±4,3	-12,0±5,9	-14,7±5,3	-15,1±6,3	0,807	0,830	0,170

КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КДІ – кінцеводіастолічний індекс; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КСІ – кінцевосистолічний індекс; УО – ударний об'єм; УІ – ударний індекс; ФВ – фракція викиду; ГПД – глобальна поздовжня деформація; ГРД – глобальна радіальна деформація; ЦД – циркулярна деформація.

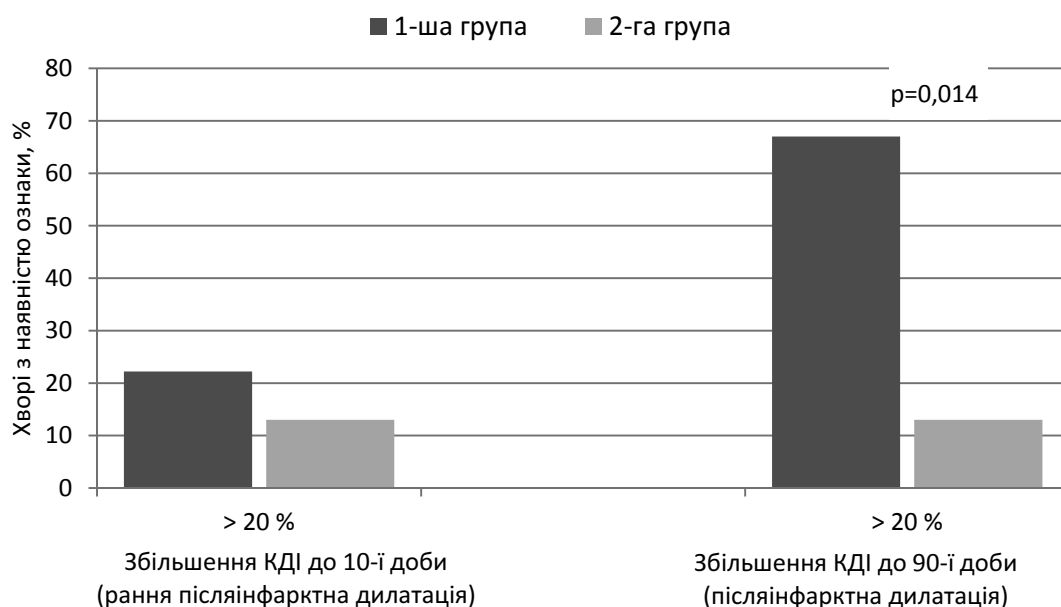


Рис. 2. Частота розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка у групах у динаміці спостереження.

80 мг до реваскуляризації з наступною можливістю її корекції залежно від переносності), β -адреноблокатори (біспролол або карведилол), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл або периндоприл) та селективний антагоніст альдостерону – еплеренон (усі хворі мали ГІМ передньої локалізації). Дози препаратів коригували залежно від показників центральної гемодинаміки з поступовим їх підвищенням до рівня цільових. З огляду на те, що ІМГ – це геморагічне ускладнення, ми ретельно підійшли до оцінки ролі антитромботичної терапії, що проводилася, в її розвитку. При цьому окремо приділяли увагу лікуванню до (догоспітальний та ранній госпітальний етапи), під час (інтервенційна кардіологія) та після реваскуляризації міокарда.

Порівняльна оцінка проведеної антитромботичної терапії в пацієнтів виділених груп представлена в *табл. 7*.

Антикоагулянтну терапію на догоспітальному етапі призначали 8 (88,9 %) пацієнтам 1-ї та 11 (73,3 %) пацієнтам 2-ї групи ($p=0,348$). Один хворий 1-ї групи догоспітально отримав лікувальну дозу еноксапарину підшкірно та 5000 Од нефракціонованого гепарину внутрішньовенно. Були виявлені суттєві відмінності між групами щодо застосування еноксапарину до реваскуляризації міокарда (5 (55,6 %) пацієнтів 1-ї групи проти 1 (6,7 %) пацієнта 2-ї групи, $p=0,025$). Таким чином, призначення еноксапарину в лікувальних дозах на догоспітальному етапі було незалежним чинником ризику ІМГ (ВР 3,75; 95 % ДІ 1,47–9,56). Усі паці-

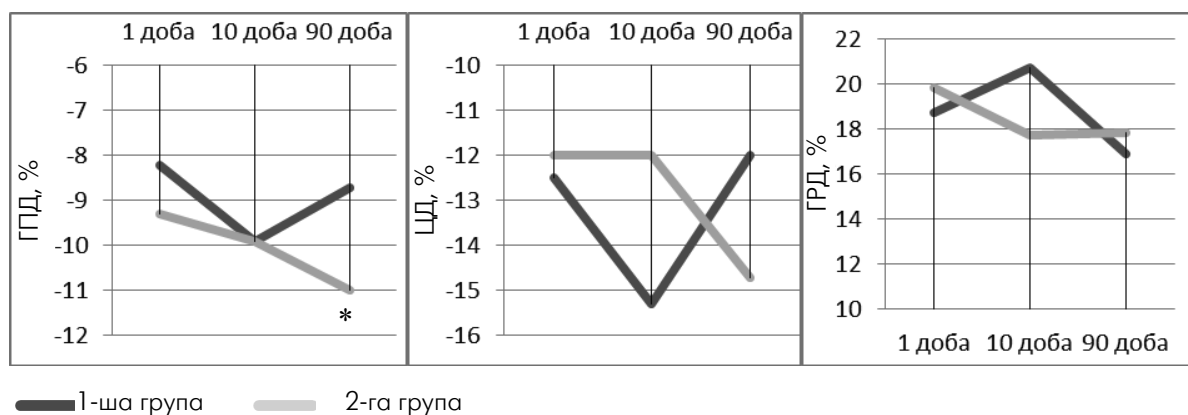


Рис. 3. Динаміка показників деформації лівого шлуночка у групах (* $p<0,05$ при порівнянні значень показника між групами у відповідний термін).

Таблиця 7

Антитромботична терапія на різних етапах надання допомоги

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=15)	p	
До реваскуляризації				
Догоспітальний етап	Еноксапарин 1 мг/кг	5 (55,6 %)	1 (6,7 %)	0,025
	Фондапаринукс 2,5 мг	2 (22,2 %)	2 (13,3 %)	0,545
	Нефракціонований гепарин (5000 Од)	2 (22,2 %)	8 (53,3 %)	0,198
	АСК (200–500 мг)	8 (88,9 %)	14 (93,3 %)	0,688
	Клопідогрель 300 мг	8 (88,9 %)	10 (66,7 %)	0,255
Тикагрелор 180 мг	9 (100 %)	12 (80,0 %)	0,093	
Клопідогрель 300 мг	0	3 (20,0 %)	0,093	
Інтервенційна кардіологія				
Нефракціонований гепарин (10 000 Од)	9 (100 %)	15 (100 %)	>0,1	
Після реваскуляризації				
Фондапаринукс	8 (88,9 %)	13 (80,0 %)	0,570	
Еноксапарин	1 (11,1 %)	2 (20,0 %)	0,878	
Клопідогрель	2 (22,2 %)	5 (33,3 %)	0,572	
Тикагрелор	9 (100 %)	12 (80,0 %)	0,093	
Оральні антикоагулянти	2 (22,2 %)	2 (13,3 %)	0,615	

АСК – ацетилсаліцилова кислота.

енти 1-ї групи при госпіталізації були переведені на прийом тикагрелору, як більш потужного антитромбоцитарного засобу, в 2-й групі тикагрелор призначали 12 (80,0 %) пацієнтам ($p=0,093$). Протягом подальшого госпітального періоду у двох пацієнтів 1-ї групи та одного пацієнта 2-ї групи тикагрелор був замінений на клопідогрель у зв'язку з необхідністю прийому пероральних антикоагулянтів (внутрішньопорожнинне тромбоутворення). У нашому дослідженні в жодного хворого не застосовували тромболітики або блокатори П₂/У₃ рецепторів тромбоцитів.

Таким чином, догоспітальний прийом лікувальних доз еноксапарину з розрахунку 1 мг/кг підшкірно асоціювався з більш частим розвитком ІМГ після проведення первинного коронарного втручання з приводу ГІМ. Еноксапарин є досить потужним антикоагулянтом, який на відміну від інших препаратів виявляє також фібринолітичну активність через стимуляцію ендотеліального вивільнення тканинного активатора плазміногену. Більше того, еноксапарин збільшує вивільнення інгібітора тканинного фактора, що має додаткову (до блокади Х фактора) протизсідальну активність [15]. На базі результатів дослідження ATOL у

сучасних рекомендаціях прописана можливість перипроцедурного внутрішньовенного введення половинних доз еноксапарину (0,5 мг/кг маси тіла) у пацієнтів з ГІМ зі стійким підйомом сегмента ST, що порівняно з нефракціонованим гепарином приводило до зменшення як тромботичних, так і геморагічних ускладнень [21]. Розвиток ІМГ після реваскуляризації у хворих з ГІМ, на нашу думку, пов'язаний не з самим фактом догоспітального прийому еноксапарину, а скоріше з відсутністю подальшої корекції перипроцедурної дози нефракціонованого гепарину (без врахування антикоагулянтів на попередніх етапах).

Найбільш раціональною на сьогодні є рекомендація в разі одноразового введення еноксапарину до черезшкірного коронарного втручання – перипроцедурно також використовувати еноксапарин (0,3 мг/кг внутрішньовенно) [45]. Якщо пацієнт отримав більше ніж одну лікувальну дозу (наприклад, у разі лікування передінфарктної стенокардії) еноксапарину до реваскуляризації та остання ін'єкція препарату була менше як 8 год тому, рекомендовано взагалі перипроцедурно антикоагулянти не використовувати. Також не бажано переходити з еноксапарину на нефракціо-

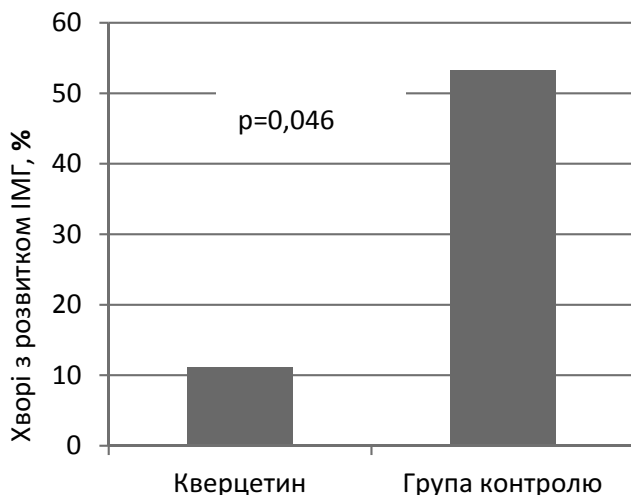


Рис. 4. Вірогідність розвитку інтраміокардіальної геморагії залежно від призначення кверцетину.

нований гепарин та навпаки в катетеризаційній лабораторії, якщо антикоагулянт вводився догоспітально [21], що, на жаль, є дуже частим явищем в Україні.

Первинно наше дослідження було присвячено оцінці ефективності внутрішньовенної форми кверцетину у своєчасно реваскуляризованих пацієнтів з ГІМ передньої локалізації. У досліджуваній групі кверцетин (препарат «Корвітин», ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) призначали ще до проведення реваскуляризації та потім протягом перших 5 діб від розвитку ГІМ за оригінальною схемою. Пацієнти контрольної групи препарат не отримували. Рандомізацію проводили централізовано в електронному форматі [2]. Було виявлено, що серед пацієнтів з розвитком ІМГ значно рідше траплялися хворі, рандомізовані для прийому кверцетину. Серед пацієнтів 1-ї групи кверцетин отримували 1 (11,1 %) хворий, у той час як у 2-й групі препарат призначали 8 (53,3 %) пацієнтам (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00; $p=0,046$).

Кверцетин – поширена речовина рослинного походження, яка є біофлавоноїдом і належить до Р-вітамінних засобів. Тому одним із механізмів, які можуть лежати в основі запобігання розвитку ІМГ, є вазопротекторний ефект препарату, котрий реалізується за рахунок захисту мікросудин і мембран ендотеліальних клітин від вільних радикалів і неокиснених продуктів метаболізму. Інгібувальна дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC₄ і LTB₄ та обумовлює протизапальний ефект препарату. Поряд із цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень окси-

ду азоту в ендотеліальних клітинах. Усі ці ефекти обумовлюють захист міокарда в умовах ішемії-реперфузії та можуть обумовлювати запобігання розвитку ІМГ на тлі лікування препаратом.

ВИСНОВКИ

1. Більше третини (37,5 %) пацієнтів з першим гострим інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST передньої локалізації мають ознаки інтраміокардіальної геморагії після проведення своєчасної (у середньому $2,8 \pm 1,4$ год) первинної перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики.

2. Факторами ризику інтраміокардіальної геморагії були призначення еноксапарину до проведення реваскуляризації (догоспітальний етап) та дисфункція ендотелію в першу добу гострого інфаркту міокарда за даними проби з потокозалежною вазодилатацією. Геморагічна трансформація гострого інфаркту міокарда рідше спостерігалася у хворих із багатосудинним ураженням коронарних артерій.

3. Розвиток інтраміокардіальної геморагії асоціювався з більшою масою некротизованого міокарда за рахунок більшої глибини, але не поширеності, ураження серцевого м'яза.

4. Особливості ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з інтраміокардіальною геморагією призводили до частішого розвитку післяінфарктної дилатації та дисфункції лівого шлуночка.

5. Терапія внутрішньовенною формою кверцетину за стандартною схемою (початок до проведення реваскуляризації) додатково до стандартної базисної терапії асоціювалася зі зниженням імовірності розвитку інтраміокардіальної геморагії.

Обмеження дослідження. Основним обмеженням цього дослідження є відносна невелика кількість залучених хворих в одному дослідницькому центрі, що ускладнює інтерпретацію отриманих даних та не виключає статистичної помилки. Утім жорсткі критерії залучення та ретельний відбір пацієнтів дещо нівелюють втручання випадковості в отриманні результати. Незважаючи на те, що рандомізація в дослідженні ПРОТЕКТ проводилася централізовано в електронному режимі, в ньому для оцінки ефективності внутрішньовенної форми кверцетину не використовували плацебо та введення дослідницького препарату проводили відкритим способом, що однак навряд чи вплинуло на результати МРТ щодо виявлення ІМГ. Оцінка значення антитромботичної терапії для розвитку ІМГ мала ретроспективний характер.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – О.П., Я.Л., С.К.; збір матеріалу – Я.Л., С.К., О.І., О.С., Д.Б., статистичне опрацювання даних – Я.Л.; проведення та аналіз даних МРТ-дослідження – Є.Є., О.Б.; огляд літератури, написання статті, формулювання висновків – Я.Л., О.П.

Література

1. Корвітин. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу // <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=43418>.
2. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 31–36.
3. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.– 2-е изд. – М.: Практика, 2005.– С. 62–73.
4. Amier R.P., Tijssen R.Y.G., Teunissen P.F.A. et al. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // J. Am. Heart Assoc.– 2017.– Vol. 6 (8).– pii: e005651. doi: 10.1161/JAHA.117.005651.
5. Basso C., Corbetti F., Silva C. et al. Morphologic validation of reperfused hemorrhagic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 100.– P. 1322–1327. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.062.
6. Beek A.M., Nijveldt R., van Rossum A.C. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention // Int. J. Cardiovasc. Imaging.– 2010.– Vol. 26.– P. 49–55. doi:10.1007/s10554-009-9499-1.
7. Bekkers S.C., Smulders M.W., Passos V.L. et al. Clinical implications of microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance imaging // Eur. Radiol.– 2010.– Vol. 20.– P. 2572–2578. doi: 10.1007/s00330-010-1849-9.
8. Bogaert J., Dymarkowski S. Delayed contrast-enhanced MRI: use in myocardial viability assessment and other cardiac pathology // Eur. Radiol.– 2005.– Vol. 15 (Suppl. 2).– P. 52–58. doi: 10.1007/s10406-005-0093-x.
9. Caravan P., Das B., Dumas S. et al. Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis // Angew. Chem. Int. Edition.– 2007.– Vol. 46, N 43.– P. 8171–8173. doi: 10.1002/anie.200700700.
10. Carrick D., Haig C., Ahmed N. et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction: relation to microvascular obstruction and prognostic significance // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2016.– Vol. 9.– P. e004148. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004148.
11. Chan J., Hanekom L., Wong C. et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 48.– P. 2026–2033. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.050.
12. Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C. et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability // Curr. Cardiol. Rev.– 2009.– Vol. 5.– P. 133–148. doi: 10.2174/157340309788166642.
13. Eitel I., Kubusch K., Strohm O. et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation-myocardial infarction // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2011.– Vol. 4.– P. 354–362. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960500.
14. Friedrich M.G. Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance // JACC Cardiovasc. Imaging.– 2008.– Vol. 1 (5).– P. 652–662. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.07.011.
15. Gori A.M., Fedi S., Pepe G. et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in unstable angina patients during short-term low-molecular-weight heparin administration // Br. J. Haematol.– 2002.– Vol. 117 (3).– P. 693–698. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03522.x.
16. Gupta A., Lee V.S., Chung Y.C. et al. Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging // Radiology.– 2004.– Vol. 233.– P. 921–926. doi: 10.1148/radiol.2333032004.
17. Hashimoto I., Li X., Hejmadi Bhat A. et al. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol. 42.– P. 1574–1583. doi: 10.1016/j.jacc.2003.05.002.
18. Hung C.L., Verma A., Uno H. et al. Longitudinal and Circumferential Strain Rate, Left Ventricular Remodeling, and Prognosis After Myocardial Infarction // JACC.– 2010.– Vol. 56, N 22.– P. 1812–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.044.
19. Hurlburt H.M., Aurigemma G.P., Hill J.C. et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults // Echocardiography.– 2007.– Vol. 24.– P. 723–731. doi: 10.1111/j.1540-8175.2007.00460.x.
20. Husser O., Monmeneu J.V., Sanchis J. et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction // Int. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 167.– P. 2047–2054. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.055.
21. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
22. Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P. et al. Association Between Left Ventricular Global Longitudinal Strain and Adverse Left Ventricular Dilatation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2014.– Vol. 7 (1).– P. 74–81. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000982.
23. Jugdutt B.I. Ventricular remodeling after infarction and the

- extracellular collagen matrix: when is enough enough? // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108, № 11.– P. 1395–1403. doi: 10.1161/01.CIR.0000085658.98621.49.
24. Kali A., Tang R.L., Kumar A. et al. Detection of acute reperfusion myocardial hemorrhage with cardiac MR imaging: T2 versus T2* // *Radiology*.– 2013.– Vol. 269.– P. 387–395. doi: 10.1148/radiol.13122397.
25. Kellman P., Arai A.E., McVeigh E.R. et al. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement // *Magn. Reson. Med*.– 2002.– Vol. 47.– P. 372–383. doi: 10.1002/mrm.10051.
26. Kim R.J., Chen E.L., Lima J.A. et al. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction // *Circulation*.– 1996.– Vol. 94.– P. 3318–3326. doi: 10.1161/01.cir.94.12.3318.
27. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiography*.– 2006.– Vol. 7.– P. 79–108. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
28. Lotan C.S., Bouchard A., Cranney G.B. et al. Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T // *Circulation*.– 1992.– Vol. 86.– P. 1018–1025. doi: 10.1161/01.cir.86.3.1018.
29. Mahnken A.H., Gunther R.W., Krombach G. Contrast-enhanced MR and MSCT for the assessment of myocardial viability // *Rofo*.– 2006.– Vol. 178.– P. 771–780. doi: 10.1055/s-2006-926874.
30. Mahrholdt H., Wagner A., Holly T.A. et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Circulation*.– 2002.– Vol. 106.– P. 2322–2327. doi: 10.1161/01.cir.0000036368.63317.1c.
31. Mather A.N., Fairbairn T.A., Artis N.J. et al. Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling // *Radiology*.– 2011.– Vol. 261.– P. 116–126. doi.org/10.1186/1532-429X-13-S1-M9.
32. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr*.– 2008.– Vol. 21.– P. 1138–1144. doi: 10.1016/j.echo.2008.07.016.
33. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial no-reflow in humans // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2009.– Vol. 54.– P. 281–292. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
34. O'Regan D.P., Ariff B., Neuwirth C. et al. Assessment of severe reperfusion injury with T2* cardiac MRI in patients with acute myocardial infarction // *Heart*.– 2010.– Vol. 96.– P. 1885–1891. doi: 10.1136/hrt.2010.200634.
35. Orii M., Hirata K., Tanimoto T. et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the prediction of reversible myocardial dysfunction after acute myocardial infarction: comparison with magnetic resonance imaging // *Echocardiography*.– 2015.– Vol. 32.– P. 768–767. doi.org/10.1111/echo.12726.
36. Park Y.H., Kang S.J., Song J.K. et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction // *J. Am. Soc. Echocardiogr*.– 2008.– Vol. 21.– P. 262–267. doi: 10.1016/j.echo.2007.08.026.
37. Petersen S.E., Mohrs O.K., Horstick G. et al. Influence of contrast agent dose and image acquisition timing on the quantitative determination of nonviable myocardial tissue using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson*.– 2004.– Vol. 6.– P. 541–548. doi.org/10.1081/JCMR-120030581.
38. Reffelmann T., Kloner R.A. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion // *Basic Res. Cardiol*.– 2006.– Vol. 101.– P. 359–372. doi:10.1007/s00395-006-0615-2.
39. Reinstadler S.J., Stiermaier T., Reindl M. et al. Intramyocardial hemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*.– 2019.– Vol. 20 (2).– P. 138–146. doi: 10.1093/ehjci/jey101.
40. Russo J.J., Wells G.A., Chong A.Y. et al. Safety and Efficacy of staged percutaneous coronary intervention during index admission for ST-elevation myocardial infarction with multivessel coronary disease (Insights from the University of Ottawa Heart Institute STEMI Registry) // *Am. J. Cardiol*.– 2015.– Vol. 116.– P. 1157–1162. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.029.
41. StatSoft, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 7. www.statsoft.com
42. Vogel-Claussen J., Rochitte C.E., Wu K.C. et al. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment // *Radiographics*.– 2006. – Vol. 26.– P. 795–810. doi: 10.1148/rg.263055047.
43. Vollmer R.T., Christenson R.H., Reimer K. et al. Temporal creatine kinase curves in acute myocardial infarction. Implications of a good empiric fit with the log-normal function // *Am. J. Clin. Pathol*.– 1993.– Vol. 100.– P. 293–298. doi:10.1093/ajcp/100.3.293.
44. Wang J., Khoury D.S., Yue Y. et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure // *Eur. Heart J*.– 2008.– Vol. 29.– P. 1283–1289. doi:10.1093/eurheartj/ehn141.
45. Watson T.J., Ong P.J.L., Tchong J.E. Primary angioplasty: a practical guide.– Singapore: Springer, 2018.
46. Zaleski J., Undas A., Godlewski J. et al. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.– 2007.– Vol. 27.– P. 2258–2265. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.149633.
47. Zhang Y., Chan A.K., Yu C.M. et al. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2005.– Vol. 46.– P. 864–871. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.054.
48. Zia M.I., Ghugre N.R., Connelly K.A. et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction // *Circ. Cardiovasc. Imaging*.– 2012.– Vol. 5.– P. 566–572. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973222.

Прижизненная диагностика интрамиокардиальной геморрагии у пациентов с инфарктом миокарда со стойким подъемом сегмента ST: распространенность, связь с функцией эндотелия и значение для развития постинфарктной дилатации левого желудочка

Я.М. Лутай, А.Н. Пархоменко, Е.Б. Ершова, О.И. Иркин, С.Н. Кожухов, А.А. Степура, А.В. Бачинский, Д.А. Белый

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – определить распространенность и основные факторы риска интрамиокардиальной геморрагии (ИМГ) у своевременно ревазуляризованных больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) со стойким подъемом сегмента ST, а также оценить ее значение для развития постинфарктной дилатации левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. Обследовано 24 пациента с первым ОИМ со стойким подъемом сегмента ST передней локализации, поступивших в первые 6 ч (в среднем $2,8 \pm 1,4$ ч) от развития заболевания. Наличие ИМГ оценивали методом магнитно-резонансной томографии с гадолиниевым контрастированием на 3-и–4-е сутки ОИМ. Эхокардиографическое исследование выполняли в 1-е, на 10-е и 90-е сутки, пробу с потокозависимой вазодилатацией – в 1-е сутки ОИМ.

Результаты и обсуждение. Более трети (37,5 %) пациентов с первым ОИМ со стойким подъемом сегмента ST передней локализации, которым была проведена первичная перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика (ПТКА), имели признаки ИМГ. Геморрагическая трансформация ОИМ чаще проявлялась у больных, которым на догоспитальном этапе назначался эноксапарин (относительный риск (ОР) 3,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,47–9,56) и реже – у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,03–1,00). Отмечена тенденция к более частому выявлению ИМГ у больных с дисфункцией эндотелия. Прирост диаметра плечевой артерии $\leq 4,9$ % при проведении пробы с потокозависимой вазодилатацией определял склонность к развитию ИМГ (ОР 3,5; 95 % ДИ 0,9–13,5). Наличие ИМГ ассоциировалось с большей массой некротизированного миокарда и более частым развитием постинфарктной дилатации ЛЖ (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,3–19,7). Добавление к стандартной базисной терапии ОИМ внутривенной формы кверцетина сопровождалось статистически значимым снижением вероятности геморрагической трансформации инфаркта миокарда (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,03–1,00).

Выводы. Предикторами развития ИМГ после первичной ПТКА у больных с ОИМ со стойким подъемом сегмента ST были догоспитальное введение эноксапарина и эндотелиальная дисфункция, тогда как при многососудистом (≥ 3) поражении коронарных артерий ИМГ регистрировали значительно реже. Наличие ИМГ ассоциировалось с большей массой некротизированного миокарда и более частым развитием постинфарктной дилатации и дисфункции ЛЖ.

Ключевые слова: интрамиокардиальное кровоизлияние, острый инфаркт миокарда, постинфарктная дилатация, эндотелиальная дисфункция.

Intramyocardial hemorrhage in patients with ST elevation myocardial infarction: prevalence, association with endothelial function, and significance for the development of postinfarction left ventricular dilatation

Ya.M. Lutay, O.M. Parkhomenko, Ye.B. Yershova, O.I. Irkin, S.M. Kozhukhov, A.O. Stepura, O.V. Bachynskiy, D.O. Bilyi

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the prevalence and major risk factors of intramyocardial hemorrhage (IMH) in timely revascularized patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI), and to evaluate its importance for the development of postinfarction left ventricular (LV) dilatation.

Materials and methods. We examined 24 patients with acute first anterior STEMI, who were admitted in the first six (on average 2.8 ± 1.4) hours from symptoms development. The presence of IMH was assessed by cardiovascular magnetic resonance examination 3–4 days after primary percutaneous coronary intervention (pPCI). Echocardiography was performed during the first 24 hours and day 90 after acute myocardial infarction. LV dilatation was defined as at least 20 % increase of end-diastolic volume at 90 days. Endothelium-dependent flow-mediated brachial artery dilatation (FMD) was measured using high-resolution ultrasound at admission.

Results and discussion. More than a third (37.5 %) of patients with anterior STEMI who underwent pPCI had signs of IMH. Hemorrhagic transformation of acute myocardial infarction was more often manifested in patients who were prescribed enoxaparin at the prehospital stage (RR = 3.75; 95 % CI 1.47–9.56) and less often in patients with multivessel (≥ 3)

coronary artery disease (RR = 0.21; 95 % CI 0.03–1.00). There is a tendency to a more frequent detection of IMH in patients with endothelial dysfunction. Impaired reactive hyperemia (FMD \leq 4.9 %) was associated with IMH development (RR 3.5; 95 % CI 0.9–13.5). The patients with IMH had a greater extent of myocardial damage according to CK-MB AUC and LGE at MRI and a more frequent development of postinfarction LV dilatation (RR 5.0; 95 % CI 1.3–19.7). The addition of intravenous quercetin started before pPCI to the standard basic treatment of acute myocardial infarction was associated with a significant decrease in the probability of hemorrhagic transformation (RR 0.21; 95 % CI 0.03–1.00).

Conclusions. Pre-hospital administration of enoxaparin and endothelial dysfunction were the main predictors of IMH after pPCI in STEMI patients, whereas it was detected much less frequently in patients with multivessel (\geq 3) coronary artery disease. The presence of IMG has been associated with a greater extent of necrotized myocardium and more frequent development of postinfarction dilatation and dysfunction of the LV.

Key words: intramyocardial hemorrhage, acute myocardial infarction, postinfarction dilatation, endothelial dysfunction.