



Русак Т.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Реперфузионное повреждение миокарда при остром коронарном синдроме

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 25.06.2023

Принята: 04.12.2023

Контакты: tanyarusack@yandex.ru

Резюме

Широкое внедрение методов реваскуляризации миокарда существенно улучшило результаты лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСнST). В то же время активное использование тромболиза и первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) привело к проблеме реперфузионного повреждения миокарда (РПМ). В обзоре представлены современные данные литературы об ишемически-реперфузионном повреждении миокарда, дано определение данного осложнения и его формы, подробно рассмотрены патофизиологические механизмы, клинические проявления, а также компоненты индивидуальной предрасположенности и методы диагностики. Представлены современные подходы, ограничивающие реперфузионное поражение миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда, реперфузионное повреждение миокарда, микрососудистая обструкция, геморрагическое пропитывание миокарда

Tatsiana V. Rusak

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Reperfusion Injury of Myocardium in Acute Coronary Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 25.06.2023

Accepted: 04.12.2023

Contacts: tanyarusack@yandex.ru

Abstract

Widespread introduction of myocardial revascularization methods has significantly improved the results of treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation. At the same time, the active use of thrombolysis and primary percutaneous coronary intervention has led to the problem of myocardial reperfusion injury. The review presents current literature data on ischemia-reperfusion injury of the myocardium, defines this

complication and its form, discusses in detail the pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, as well as components of individual predisposition and diagnostic methods. Modern approaches that limit reperfusion myocardial damage are presented.

Keywords: acute coronary syndrome with ST-segment elevation, myocardial infarction, myocardial reperfusion injury, microvascular obstruction, intramyocardial hemorrhage

■ ВВЕДЕНИЕ

Изменение стратегии лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST), в первую очередь широкое применение реперфузионных методов лечения, привело к снижению летальности от инфаркта миокарда (ИМ) [1, с. 125]. В настоящее время чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является «золотым стандартом» в лечении ОКСпST, и его применение значительно возросло в последние десятилетия из-за своей клинической эффективности [1, с. 131]. Своевременная и успешная реваскуляризация инфаркт-связанной артерии (ИСА) позволяет остановить каскад ишемического повреждения, ограничить зону некроза сердечной мышцы, замедлить процесс ее ремоделирования и увеличить электрическую стабильность миокарда, что приводит к улучшению дальнейшего прогноза [2, с. 71].

Однако, несмотря на свою эффективность, ангиопластика и стентирование несут в себе риск развития периоперационных осложнений.

Наиболее грозным осложнением ЧКВ является реперфузионное повреждение миокарда (РПМ), вызванное восстановлением коронарного кровотока в ишемизированной зоне сердечной мышцы и характеризующееся электрофизиологической, миокардиальной и микросудистой дисфункцией [3, с. 20]. Оно ведет к гибели кардиомиоцитов в зоне риска и увеличению размера ИМ. Согласно экспериментальным данным на животных около 50% финального размера зоны некроза при остром ИМ детерминировано именно реперфузионной травмой [4, с. 93].

РПМ проявляется контрактильной дисфункцией желудочков сердца («оглушенный», или «станнированный», миокард), повреждением микроциркуляторного русла, состоящего из микрососудистой обструкции (МСО) или «no-reflow» и геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ), реперфузионными нарушениями ритма и необратимым повреждением миокарда (летальное реперфузионное повреждение), проявляющимся гибелью кардиомиоцитов, которые были еще жизнеспособны к моменту начала реперфузии, но функция их была нарушена предшествовавшей ишемией [2, с. 72; 5, с. 940]. РПМ ассоциируется с повышенным риском летального исхода, возникновением патологического ремоделирования с формированием сердечной недостаточности и повторным ИМ [5, с. 943].

Одним из проявлений ишемически-реперфузионного повреждения сердечной мышцы является транзиторная постишемическая дисфункция миокарда, которая возникает и сохраняется после реперфузии, несмотря на стойкое восстановление коронарного кровотока при отсутствии мионекроза [6, с. 17]. Станнинг миокарда затрагивает все фазы сердечного цикла и характеризуется снижением систолической и диастолической функции сердца. Данная форма повреждения развивается в результате нарушения клеточного гомеостаза кальция и свободнорадикального

поражения кардиомиоцитов [4, с. 92; 6, с. 16]. Тем не менее, после восстановления кровотока происходит постепенное отсроченное восстановление контрактильной функции сердечной мышцы, темп которого зависит от тяжести ишемического и реперфузионного повреждения. В ряде случаев наблюдается необратимая дисфункция миокарда, которая способствует развитию таких тяжелых форм сердечной недостаточности, как кардиогенный шок, отек легких, и заканчивается летальным исходом.

Возникающие в процессе ишемии-реперфузии эндотелиальная дисфункция, отек перикапиллярных тканей и кардиомиоцитов, микроэмболизация периферического сосудистого русла атероматозными и тромботическими массами, воспалительная реакция обуславливают развитие феноменов микрососудистого повреждения, заключающихся в отсутствии адекватного кровотока в зоне успешной реканализации ИСА, в результате которого происходит усугубление повреждения миокарда и расширение зоны некроза [7, с. 3–9]. Помимо этого, повреждение сосудистого русла ассоциируется с повышенным риском осложнений ИМ, ухудшением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), развитием сердечной недостаточности, а также коррелирует с риском смертельного исхода, причем тенденция к повышенной смертности сохраняется не только в остром периоде, но и в течение года после перенесенного ИМ [7, с. 1].

Несмотря на более чем полувековую историю изучения феноменов микрососудистого повреждения, анализ данных литературы показывает, что точная распространенность МСО и ГПМ неизвестна в связи с использованием разных модальностей диагностики. Повреждение микроциркуляторного русла встречается с частотой от 10% при использовании ангиографических методов до 60% случаев при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением и контрастной эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с ОКС при фармакоинвазивной реваскуляризации. Это несоответствие отчасти может быть объяснено принципиально разными концепциями оценки функциональных изменений коронарного кровотока и структурных изменений на тканевом уровне. Кроме того, считается, что микрососудистая дисфункция является динамическим процессом, включающим множество механизмов, которые могут вызывать обратимые или необратимые повреждения. Следовательно, время верификации микрососудистого повреждения может также влиять на частоту выявления сосудистых изменений, так, наиболее ранний период диагностики после реваскуляризации осуществляется с помощью коронароангиографии, в свою очередь МРТ сердца проводится через несколько дней после ЧКВ [8, с. 1; 9, с. 77].

В случае плановых вмешательств на коронарных артериях частота микрососудистой травмы составляет от 0,02% до 2%, что обусловлено меньшим риском микроэмболизации и менее выраженным воспалением ишемизированной ткани в отличие от экстренных вмешательств при ОКС [6, с. 16; 10, с. 1168].

Нарушения сердечного ритма и проводимости могут как носить транзиторный характер, так и проявляться жизнеугрожающим состоянием. Частота желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков после ЧКВ достигает 26%. Реперфузионные аритмии считаются показателем успешного восстановления кровотока в ИСА. Однако в некоторых исследованиях упоминается, что они, вероятно, связаны с продолжающимся повреждением кардиомиоцитов и ишемией и являются проявлением тяжелого поражения сердечной мышцы [11, с. 3–4].

■ ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Патогенез ишемически-реперфузионного повреждения миокарда многофакторный, сложный и до конца не изучен. Он состоит из таких взаимодополняющих механизмов, как: неблагоприятные эффекты реоксигенации ишемизированной ткани с образованием свободных радикалов кислорода и их повреждающим воздействием на клетки миокарда; нарушение гомеостаза кальция с внутриклеточной перегрузкой им кардиомиоцитов и последующей дисфункцией митохондрий, снижением продукции аденозинтрифосфата, образованием контрактуры клеток миокарда и их гибели; микрососудистая и эндотелиальная клеточная дисфункция с блокадой микроциркуляторного русла; активации нейтрофилов, тромбоцитов и системы комплемента; механическое повреждение кардиомиоцитов во время восстановления кровотока [7, с. 3–9; 12, с. 12–14; 13, с. 1457]. При этом многими авторами подчеркивается значимость именно комбинации факторов в кумулятивном объеме необратимых изменений.

В основе нарушения микроциркуляции при реперфузии лежат два ключевых взаимосвязанных патологических процесса, сопряженных с ишемией миокарда при ОКС: внутрисосудистая микрососудистая обструкция и внесосудистая компрессия дистального коронарного русла. МСО считается доминирующей причиной мальперфузии миокарда.

При восстановлении кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии МСО первоначально возникает в ядре инфаркта с последующим увеличением в пространстве и во времени. В первые минуты реперфузии отмечается гиперемия ишемизированного миокарда. В дальнейшем регионарный кровоток в зоне риска быстро и прогрессивно снижается и достигает плато в течение 2–8 часов, что приводит к почти 3-кратному увеличению анатомической зоны МСО [14, с. Н1103–Н1105]. Увеличение размера обструкции продолжается в течение 48 часов после ЧКВ и может сохраняться в течение 1 месяца [14, с. Н1105; 15, с. 2915].

Атеротромботическая эмболизация при стентировании ИСА является одним из механизмов формирования МСО и случается в 11–14,3% процедур [16, с. 1173; 17, с. 379; 18, с. 180]. По данным ряда исследований, у пациентов с эмболией коронарного русла выявляют более обширное повреждение миокарда, повышенный риск развития сердечной недостаточности и MACE [16, с. 1173–1175; 17, с. 381–382; 18, с. 183–186]. Ожидалось, что механическое извлечение тромботического материала с использованием ручной аспирации во время ЧКВ существенно ограничит риск эмболии, что приведет к уменьшению зоны МСО и размера ИМ. Действительно, при тромбаспирации достигаются более низкие показатели эмболии по сравнению со стандартной ЧКВ, но это не привело к улучшению клинического исхода [19, с. 150]. Более того, снижение частоты дистальной эмболии не обязательно приводит к уменьшению площади погибшего миокарда. Так, результаты рандомизированных исследований EMERALD, MICADO и PREMINAR показали отсутствие достоверного влияния использования тромбаспирации и защитных устройств на степень снижения сегмента ST через 60 минут после ЧКВ, размер мионекроза и прогноз [20, с. 1067–1070; 21, с. 132; 22, с. 159–162].

В свете текущих данных можно сделать вывод, что наличие изолированной дистальной атеротромбэмболии недостаточно, чтобы вызвать обширное повреждение

сосудистого русла и, вероятно, не вносит ключевой вклад в формирование МСО. Таким образом, микроэмболизация, по-видимому, не является основной терапевтической мишенью для улучшения перфузии миокарда у пациентов с ОКС.

Одной из ведущих причин развития МСО является отек эндотелиоцитов, сопровождающийся формированием локальных «выпячиваний» мембран клеток, частично или полностью обтурирующих просвет капилляров [23, с. 793–795]. При постишемической реперфузии происходит повреждение и истончение слоя гликокаликса, что ведет к адгезии активированных лейкоцитов к поврежденному эндотелию и вторичному повреждению микрососудов. Активированные лейкоциты нарушают нормальный кровоток за счет механического препятствия току крови, а также они являются источником активных форм кислорода, протеолитических ферментов, провоспалительных цитокинов, вызывающих развитие местного воспаления, которое также приводит к травме эндотелия. Кроме этого, активированные лейкоциты, тромбоциты и поврежденные эндотелиоциты являются дополнительным источником вазоконстрикторов эндотелина-1, тромбосана А2 и серотонина. Вазоконстрикторы вызывают спазм пре- и посткапиллярных сфинктеров, чем способствуют прогрессированию нарушения микроциркуляции в миокарде [7, с. 5–8; 23, с. 791–796; 24, с. 6–7].

В результате ишемии/реперфузии, кроме отека эндотелиоцитов, развивается и внутриклеточный отек кардиомиоцитов и интерстиция, приводящий к компрессии коронарных артерий извне и уменьшению их просвета. Вместе с тем проходимость сосудов микроциркуляторного русла нарушается вследствие образования эритроцитарных агрегатов и микротромбов *in situ* [24, с. 6].

Помимо внутрисосудистых факторов, клеточного и интерстициального отека, внутримиекардиальное кровоизлияние и повышенное давление наполнения ЛЖ являются существенными звеньями в механизме нарушения микроциркуляции за счет создания внешней силы давления на дистальное коронарное русло.

Дисфункция эндотелия и повышение проницаемости сосудистой стенки сопровождаются появлением больших промежутков между эндотелиоцитами и разрывом сосудов, что приводит к экстравазации форменных элементов крови, в том числе и эритроцитов, в межклеточное пространство миокарда, чем и характеризуется феномен ГПМ [25, с. Н1068, Н1071–Н1073]. Существуют две теории развития ГПМ и его взаимосвязи с феноменом МСО. Первая концепция утверждает, что прогрессирование тромбоза микроциркуляторного русла сопровождается потреблением факторов коагуляции и в сочетании с нарушением целостности капиллярной стенки и экстравазации эритроцитов может стать причиной формирования ГПМ. Согласно второй теории ГПМ, являясь частью ишемически-реперфузионного повреждения, вызывает сдавление микрососудистого русла извне, приводя к развитию МСО [26, с. 102–103].

Взаимосвязь между развитием ГПМ и реперфузией подтверждается тем, что при сохранении окклюзии коронарной артерии данный феномен не наблюдался. Так, согласно результатам экспериментального исследования на свиньях, подвергшихся разным протоколам окклюзии и реперфузии коронарной артерии, кровоизлияние было отличительной чертой реперфузии, у животных без восстановления кровотока в ИСА вышеуказанное осложнение не определялось [27, с. 107–110]. Кроме того, ГПМ не только является маркером, отображающим выраженность



ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, но и вносит активный вклад в дальнейшее усугубление микрососудистой травмы и воспаления [27, с. 107–110; 28, с. 1496–1497].

R.A. Kloner и соавт. в исследовании на собаках гистологически продемонстрировали развитие ГПМ через 12 секунд после восстановления кровотока при предшествовавшей 90-минутной ишемии [28, с. 1501–1503]. Согласно другим данным, геморрагическое повреждение развивается с момента восстановления кровотока в течение 12 часов, достигает пика через 2 дня и сохраняется в течение 10 дней после ЧКВ [29, с. 7–8]. ГПМ встречается у пациентов с ИМ и ЧКВ до 54% [30, с. 3–4].

ГПМ ассоциируется с прогрессированием микрососудистой травмы в зоне риска за счет масс-эффекта на окружающие капилляры. Снижение эластичности миокарда, вызванное ГПМ, сопровождается увеличением давления наполнения ЛЖ, что в конечном итоге приводит к повышению сопротивления миокардиального кровотока в зоне риска и увеличению объема некроза.

D. Carrick и соавт. установили, что развитие реперфузионного повреждения микроциркуляторного русла ассоциировано с ремоделированием и гипертрофией сердечной мышцы, дилатацией камер сердца, с большим объемом некроза миокарда [29, с. 6–8]. Неадекватная перфузия миокарда приводит к более высокой летальности – от 7,4 до 30,3% [12, с. 12]. В связи с неблагоприятным прогнозом у лиц с реперфузионным синдромом крайне важна их всесторонняя оценка, включая идентификацию факторов риска.

Факторы, оказывающие влияние на развитие ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, мультивариантные и многоуровневые и включают демографические, клинические и ангиографические факторы. Согласно данным метаанализа, проведенного J.K. Fajar и соавт., риск развития реперфузионного синдрома был связан с пожилым возрастом, мужским полом, отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям, курением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, поздней реперфузией, классом сердечной недостаточности по Killip ≥ 2 , высокой частотой сердечных сокращений, сниженной фракцией выброса ЛЖ, повышенным уровнем глюкозы и креатинина в крови [31, с. S407–S412]. Примечательно, что чем выше гипергликемия, тем выше риск развития феномена «no-reflow».

Пожилый возраст является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако понимание связи возраста с микрососудистым повреждением ограничено. Этот механизм, вероятно, связан с ранее существовавшей микрососудистой дисфункцией, поскольку старение играет важную роль в развитии нарушения сосудистой эндотелиальной функции и жесткости артерий. Также определена связь сахарного диабета, артериальной гипертензии и курения с эндотелиальной дисфункцией [31, с. S412].

Выраженность реперфузионного повреждения прямо коррелирует с длительностью ишемии и размером зоны ишемии. R.A. Kloner и соавт. в эксперименте на животных показали, что длительная ишемия и последующая реперфузия сопряжены с большей площадью отека сердечной ткани, повреждением капилляров и развитием феномена «no-reflow» [28, с. 1496–1503]. Размер ишемизированного участка является еще одним важным предиктором развития микрососудистого повреждения. Так, в исследовании R. Iwakura и соавт. выявлена закономерность более частого развития феномена «no-reflow» при окклюзии проксимального сегмента передней

межжелудочковой ветви по сравнению с поражением ее дистальных сегментов [32, с. 474].

Демографические и клинические неблагоприятные факторы могут повышать частоту осложнений ангиопластики и стентирования независимо от анатомии и степени поражения коронарных артерий.

Среди ангиографических предикторов микрососудистого повреждения выделяют низкий исходный кровоток по шкале TIMI, большую тромботическую нагрузку, коллатеральный кровоток ≤ 1 , многососудистое поражение, большую протяженность атеросклеротической бляшки и значительный диаметр ИСА [31, с. S407–S412, 33, с. 650–654].

Предрасположенность к развитию повреждения микроциркуляторного русла может быть обусловлена и рядом локальных факторов, среди которых важную роль играет морфология бляшки: ее рыхлость, уязвимость, насыщенность липидами, наличие эрозий и разрывов покрышки [34, с. 393].

Наряду с вышеуказанными локальными и системными факторами немаловажную роль в развитии феномена «no-reflow» могут играть другие патологические процессы, сопряженные с дисфункцией эндотелия и с микроэмболизацией микроциркуляторного русла при ЧКВ.

Существующие подходы в прогнозировании периперационных осложнений ЧКВ ориентированы на оценку вероятности развития летального исхода, не учитывая при этом факторы риска реперфузионного повреждения, которое имеет важнейшее значение для клинических последствий и конечного исхода заболевания.

■ ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

В мировой и отечественной литературе отсутствуют методы количественной интегральной оценки степени тяжести ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, а также недостаточно изучены прогностические критерии его развития. Ведется активный поиск перспективных методов диагностики и стратификации риска ишемически-реперфузионной травмы миокарда.

Оценка степени тяжести ишемического и реперфузионного поражения сердечной мышцы основывается на клинико-функциональных, ангиографических и лабораторных данных. При этом в качестве клинических параметров наиболее часто применяют частоту развития реперфузионных нарушений сердечного ритма и острой сердечной недостаточности, госпитальную летальность. Для оценки функциональных показателей и морфологических изменений ряд авторов предлагают использовать такие технологии сердечно-сосудистой визуализации, как трансторакальная ЭхоКГ, миокардиальная контрастная ЭхоКГ, МРТ сердца с контрастированием, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [24, с. 8; 34 с. 393–394].

Коронароангиография является «золотым стандартом» в диагностике феномена «no-reflow». Для оценки степени восстановления коронарного кровотока применяют классификационную шкалу TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction): 0 – отсутствие коронарного кровотока в ИСА, 1 – контрастное вещество визуализируется дистальнее обструкции, однако не заполняет артерию до конца; 2 – артерия заполняется, но более медленно, чем в норме; 3 – полное восстановление кровотока в ИСА.

Кровоток по TIMI от 0 до 2 свидетельствует о невосстановлении кровотока. В то же время «no-reflow» может присутствовать и с кровотоком TIMI 3, так как данная шкала не отражает состояние микрососудистого русла. Степень восстановления перфузии миокарда оценивают по шкале MBG (Myocardial Blush Grade). Данная шкала наиболее широко распространена на практике в связи с ее высокой прогностической ценностью. Выделяют 4 градации по шкале MBG: 0 баллов – отсутствие перфузии миокарда; 1 – минимальная перфузия; 2 – умеренная перфузия; 3 – перфузия, сопоставимая с интактной коронарной артерией. Перфузия миокарда 0 или 1 по MBG с кровотоком 3 по TIMI свидетельствует о феномене «no-reflow» [6, с. 18; 24, с. 8].

Трансторакальная ЭхоКГ является одним из наиболее широко используемых методов диагностики острого ИМ. Она позволяет оценить локальную и глобальную сократительную функцию миокарда, объемы камер сердца. Фракция выброса ЛЖ является существенным прогностическим фактором и необходимым компонентом при стратификации риска у лиц с ИМ [31, с. S415]. Важно помнить, что нарушение сегментарной сократимости не является доказательством острого ИМ. Подобную картину можно встретить при ранее перенесенном ИМ, гибернации миокарда, кардиомиопатиях, миокардитах, клапанной патологии. Методом ЭхоКГ возможно диагностировать механические осложнения инфаркта: разрыв межжелудочковой перегородки и/или свободной стенки, аневризму ЛЖ, отрыв папиллярных мышц, тромбоз ЛЖ. Данная методика безопасна и легкодоступна, имеет большое значение для динамического наблюдения за пациентом. Однако ЭхоКГ обладает низкой чувствительностью в выявлении изменений при мелких субэндокардиальных инфарктах, а также при его локализации в базальных сегментах, не позволяет достоверно отнести сегменты с нарушенной кинетикой к жизнеспособной или рубцовой ткани при исследовании систолической функции миокарда в покое. В данном случае может помочь миокардиальная контрастная ЭхоКГ. Она позволяет в режиме реального времени без воздействия ионизирующей радиации провести одновременный анализ капиллярного кровотока, сократительной функции сердца и визуализировать субэндокардиальные отделы [35, с. 14]. Однако оценить морфологические характеристики ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью контрастной ЭхоКГ не представляется возможным. Миокардиальная контрастная ЭхоКГ не нашла широкого распространения в диагностике реперфузионного синдрома. По ее данным феномен «no-reflow» встречается с частотой до 30% [3, с. 21].

В последнее время все чаще используется ОФЭКТ с применением радионуклидных препаратов (201Тl-таллий, технеций 99m-пирофосфат и др.). ОФЭКТ позволяет определить дефекты перфузии на основании распределения в миокарде радиоактивного изотопа. Так, наличие патологического движения стенки с сохранением высокого уровня накопления изотопа технеция 99m-пирофосфата является типичным признаком некроза миокарда. Однако данная методика обладает рядом недостатков: низкое пространственное разрешение, длительное время исследования, значительная лучевая нагрузка, низкая чувствительность при субэндокардиальных изменениях [35, с. 13]. Метод не подходит для дифференциальной диагностики острого поражения от перенесенного ИМ.

ПЭТ позволяет получить информацию о региональной перфузии и метаболизме миокарда [35, с. 14]. Однако среди основных недостатков ПЭТ стоит отметить ее высокую стоимость и лучевую нагрузку.

Избежать вышеуказанных недостатков позволяет такой современный метод инструментальной диагностики, как МРТ сердца с контрастным усилением. МРТ обладает высокой контрастностью, позволяет получать изображения сердца в различных плоскостях, благодаря чему возможно точное определение локализации и распространенности отека, некроза миокарда, ГПМ, МСО, а также провести анализ функциональных показателей [35, с. 11; 36, с. 326–327; 37, с. 1–14].

Так, T2-взвешенная импульсная последовательность крайне чувствительна для выявления отека сердечной ткани. Известно, что в первые несколько минут после окклюзии коронарной артерии возникает повреждение миокарда в виде отека и нарушения функции кардиомиоцитов. В результате чего увеличивается жесткость миокарда, что ведет к снижению сердечного выброса. Миокард в зоне ишемически-реперфузионного повреждения на T2-взвешенной импульсной последовательности выглядит ярким по сравнению с неповрежденной тканью, что хорошо коррелирует с содержанием воды в гистологических образцах миокарда животных ($r=0,83$) [38, с. 1464]. По данным МРТ отек наиболее выражен в первые 7 дней ИМ. В последующем интенсивность сигнала отека и его размер значительно уменьшаются в течение двух недель и полностью редуцируются на протяжении 6 месяцев [36, с. 326–327]. T2-взвешенная последовательность обладает высокой чувствительностью до 88% и специфичностью до 66% в выявлении отека при острой ишемии (<1 месяца) [39, с. 671–673]. Согласно данным ряда авторов, отек миокарда ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода в течение 6 месяцев [36, с. 326; 37, с. 8; 40, с. 116].

Для визуализации зоны некроза миокарда применяется T1-взвешенная импульсная последовательность с инверсией восстановления сигнала, с применением контрастного вещества на основе хелатных комплексов гадолиния. Как известно, гадолиний не проникает внутрь клетки, распределяется в интерстициальном и сосудистом пространстве. При ишемии и реперфузии происходит нарушение целостности мембраны кардиомиоцитов, что приводит к попаданию гадолиния в поврежденные клетки и относительному увеличению внеклеточного пространства. На постконтрастных сериях зона некроза визуализируется в виде участка высокой интенсивности МР-сигнала с четкими внешними контурами. Анализ отсроченных изображений, в отличие от изотопных исследований и ЭхоКГ, позволяет определить глубину накопления контраста: от 1 до 24% толщины стенки, от 25 до 49%, от 50 до 74%, от 75 до 100%. С помощью МРТ возможно выявить даже небольшие субэндокардиальные очаги некроза и оценить объем поражения миокарда. Размер инфаркта, определяемый в отсроченную фазу, показал тесную корреляцию с гистологическим размером некроза ($r=0,99$) [37, с. 10]. Мионекроз изменяется динамически, он увеличивается в течение первых 48 часов и становится стабильным к 3–5-му дню, что является оптимальным временным промежутком для выполнения МРТ сердца. Однако неизвестно, в какой момент времени размер некроза является наиболее сильным прогностическим фактором неблагоприятных событий [37, с. 10]. Количественная оценка размера инфаркта важна, так как является прогностическим маркером МАСЕ, смертности от всех причин и госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [41, с. 1678–1680].

Также данная импульсная последовательность используется для диагностики феномена МСО, который визуализируется в виде зоны с резко сниженной



интенсивностью МР-сигнала на фоне высокоинтенсивного инфарцированного миокарда.

В последнее время особое внимание уделяют роли МСО в определении прогноза для пациентов с ИМ. В экспериментальном исследовании на собаках выявлены повышенная жесткость миокарда и снижение его эластичности в зоне инфаркта с МСО, что приводит к увеличению локальной нагрузки на стенку ЛЖ с уменьшением систолического укорочения в продольном и циркулярном направлениях перинфарктных сегментов [42, с. 2736–2737]. Обструкция дистального русла приводит к истончению стенки инфарцированного миокарда и уменьшению его систолического утолщения в течение 5 месяцев после ИМнСТ. И наоборот, было показано, что отсутствие МСО является независимым предиктором восстановления ткани миокарда, что отражается в улучшении фракции выброса с течением времени [44, с. 42–43]. Данные S. de Waha и соавт. продемонстрировали взаимосвязь МСО с патологическим ремоделированием, смертностью от всех причин, госпитализацией по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и риском развития повторного инфаркта в течение 1 года. Феномен «no-reflow» ассоциируется с большим размером инфаркта по сравнению с пациентами без данного осложнения. При наблюдении 1140 пациентов с ИМнСТ обнаружено, что наличие и размер МСО являются независимыми предикторами смертности [44, с. 3503–3509]. Согласно метаанализу, МСО является прогностическим маркером развития больших коронарных событий, таких как смерть от кардиальных причин, повторный ИМ и развитие застойной сердечной недостаточности [45, с. 4–7]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов, посредством которых МСО ухудшает выживаемость.

Если диагностика феномена «no-reflow» может быть проведена несколькими вышеперечисленными методами, то ГПМ до последнего времени верифицировали только по результатам аутопсии. Несмотря на возможность оценить микрососудистую перфузию, методы, чувствительные к МСО (коронароангиография и/или контрастная ЭхоКГ), не позволяют судить о наличии ГПМ.

С развитием МРТ-технологий стала возможна прижизненная верификация ГПМ. Активное внедрение тромболитической терапии и ЧКВ привело к всплеску развития геморрагических ИМ. На сегодня МРТ сердца, проведенная в первую неделю после реперфузии, является основным методом диагностики ГПМ. Возможность МР-визуализации геморрагического осложнения связана с патофизиологическими процессами дегградации эритроцитов, наличием продуктов распада гемоглобина, которые являются факторами, обуславливающими интенсивность сигнала изображений. В момент образования ГПМ представляет собой жидкую кровь, содержащую 95–98% оксигемоглобина. В последующем в течение 12–48 часов происходит дегидратация эритроцитов, превращение оксигемоглобина в дезоксигемоглобин. В дальнейшем идет окисление железа гема из Fe^{2+} в Fe^{3+} , что приводит к образованию метгемоглобина. Дезоксигенация в течение 2 недель приводит к лизису мембраны эритроцитов с высвобождением продуктов расщепления железа ферритина и гемосидерина [46, с. 161]. С учетом процессов дегградации эритроцитов и парамагнитных свойств продуктов распада гемоглобина ГПМ возможно обнаружить в течение 1 месяца после индексного события [46, с. 161].

В исследовании на животных было продемонстрировано, что размер гипointенсивных зон на T2-взвешенной последовательности коррелирует с зонами

интрамиокардиального кровоизлияния на аутопсии. Так, в исследовании на свиньях выявленные участки геморагий на T2*-взвешенной последовательности *in vivo* показали 95%-ное совпадение с гистологическими образцами. В последующем многочисленные экспериментальные работы подтвердили высокую чувствительность и специфичность T2- и T2*-последовательностей в выявлении ГПМ. Положительное и отрицательное прогностические значения T2* для ГПМ составляют 97% и 90% соответственно [37, с. 14; 46, с. 161; 47, с. 118]. При обследовании 346 пациентов с ИМпST геморрагическое осложнение было выявлено в 35% случаев. У данных пациентов отмечены более высокий риск MACE в течение 6 месяцев (16,4% против 7,0% соответственно) и более низкая фракция выброса ЛЖ ($47\% \pm 7$ против $55\% \pm 8$ соответственно) [48, с. 357]. Еще в одном исследовании авторы выявили, что у пациентов с ГПМ через 6 месяцев отмечались расширение ЛЖ и снижение общей сократительной способности сердца. Кроме того, наблюдалось 4-кратное увеличение смертности от всех причин, 3-кратное увеличение MACE [40, с. 116–117].

Однако, как частота встречаемости, так и временная эволюция ГПМ еще полностью не изучены.

Среди разнообразных клинических и лабораторных параметров, включая электрокардиографию и данные коронарографии, визуализация некроза миокарда, МСО и ГПМ обеспечивает наиболее мощную прогностическую информацию у пациентов с ОКС.

Количественная оценка распространенности и тяжести ишемически-реперфузионного повреждения миокарда с помощью новых технологий визуализации позволит с большей точностью оценить вероятность развития реперфузионного повреждения миокарда и сердечно-сосудистых осложнений.

Комплексная клиничко-инструментальная и лабораторная оценка тяжести ишемического и реперфузионного повреждения миокарда позволит повысить качество ранней диагностики и эффективность медикаментозной профилактики периоперационных и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Важнейшую роль при этом играет своевременная фармакологическая защита миокарда при ОКСпST, направленная на сохранение метаболизма кардиомиоцитов и восстановление их функциональной активности.

Фармакотерапия ишемически-реперфузионного повреждения миокарда включает следующие основные патогенетические подходы: уменьшение потребления миокардом кислорода; противодействие активации эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов; вазодилатация и предотвращение спазма мелких коронарных артерий; коррекция состояний, являющихся факторами риска феномена «no-reflow»; улучшение метаболизма кардиомиоцитов [24, с. 9].

Эффективные методы профилактики ишемически-реперфузионных повреждений миокарда пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер. Проблема дооперационной и послеоперационной защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения, а также разработка вопросов кардиопротекции по-прежнему являются актуальными задачами для улучшения результатов эндоваскулярного вмешательства.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РПМ после продолжительного эпизода ишемии – частое осложнение эндоваскулярного вмешательства у пациентов с ОКСпСТ. Поражение миокарда в результате реперфузии является проявлением каскада патологических механизмов, включающих в себя ишемическое и следующее за ним реперфузионное повреждение. Несмотря на достигнутые успехи в фармакоинвазивном лечении пациентов с ОКСпСТ, реперфузионное повреждение и связанные с ним вышеизложенные патологические процессы по-прежнему вносят существенный вклад в неблагоприятный исход и прогноз. Для стратификации риска осложнений и прогноза реперфузии необходимо рассматривать не только восстановление кровотока в ИСА, но и перфузию на микрососудистом уровне. Принимая во внимание значительно разнящиеся статистические сведения относительно феноменов реперфузионного микрососудистого поражения, целесообразно внедрение единых подходов в их профилактике, диагностике и прогнозировании.

На текущий момент нет однозначно убедительных результатов об эффективности применения тех или иных методов предупреждения и лечения РПМ. Наиболее эффективным и доказанным подходом в профилактике ишемически-реперфузионного повреждения и улучшения клинического исхода является как можно более ранняя реперфузия. Несмотря на многочисленные клинические испытания проблема РПМ при ЧКВ далека от решения. Необходимы дальнейшие крупные рандомизированные клинические исследования, посвященные детальному изучению механизмов развития ИРП, его диагностике, а также поиск новых подходов профилактики и лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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;39:119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Gordeev I., Ilyenko I., Klykov L. et al. Reperfusion in acute myocardial infarction patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2006;3:71–75. (in Russian)
3. Alekseeva Y., Vyshlov E., Usov V. et al. Microvascular injury phenomena in myocardial infarction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;33(4):19–26. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26. (in Russian)
4. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The J. of Clin. Invest.* 2013;123(1):92–100. doi: 10.1172/JCI62874.
5. Hamirani Y.S., Wong A., Kramer C.M. et al. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014;7(9):940–952. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
6. Vatutin N., Kalinkina N., Eshchenko E. et al. Reperfusion injury of the myocardium. *Cardiosurgery and interventional cardiology.* 2013;1:15–22. (in Russian)
7. Sezer M., Royen N., Umman B. et al. Coronary microvascular injury in reperfused acute myocardial infarction: a view from an integrative perspective. *J. of the Am. Heart Assoc.* 2018;7(21):1–16. doi: 10.1161/JAHA.118.009949.
8. Stiermaier T., Thiele H., Eitel I. Coronary microvascular obstruction key factor in the prognosis of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017;10:e006568. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006568.
9. Rusak T., Gelis L., Miadzedzeva A. et al. Cardiac structural and functional changes in ischemia-reperfusion injury of myocardium. *Eurasian heart journal.* 2022;3:74–82. doi: 10.38109/2225-1685-2022-3-74-82. (in Russian)
10. Shybeko N., Gelis L., Rusak T. Diagnostic signs of myocardial reperfusion injury after coronary artery bypass grafting. *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2021;5(1):1167–1172. doi: 10.51922/2616-633X.2021.5.2.1167. (in Russian)
11. El Din Taha H.S., Shaker M.M. Percutaneous management of reperfusion arrhythmias during primary percutaneous coronary intervention: a case report. *The Egyptian Heart Journal.* 2021;73(30):1–6. doi: 10.1186/s43044-021-00158-5.
12. Gilyarov M., Ivanov I., Konstantinova E. et al. No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment. *The Clinician.* 2021;15(1–4):10–19. doi: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645. (in Russian)
13. Ibáñez B., Heusch G., Ovize M. et al. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(14):1454–1471. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.032.
14. Reffelmann T., Kloner R.A. Microvascular reperfusion injury: rapid expansion of anatomic no-reflow during reperfusion in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1099–H1107. doi: 10.1152/ajpheart.00270.2002.
15. Reffelman T., Hale S.H., Dow J.S. et al. No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation.* 2003;108:2911–2917. doi: 10.1161/01.CIR.0000101917.80668.E1.

16. Napolitano M., Peluso D., Marra M.P. et al. Time dependent detrimental effects of distal embolization on myocardium and microvasculature during primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:1170–1177. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.022.
17. Yunoki K., Naruko T., Inoue T. et al. Relationship of thrombus characteristics to the incidence of angiographically visible distal embolization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:377–385. doi: 10.1016/j.jcin.2012.11.011.
18. Lønborg J., Kelbaek H., Helqvist S. et al. The impact of distal embolization and distal protection on long-term outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction randomized to primary percutaneous coronary intervention: results from a randomized study. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2015;4:180–188. doi: 10.1177/2048872615453780.
19. Jolly S.S., James S., Dzavik V. et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation.* 2017;135(2):143–152. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025371.
20. Webb J., Cox D.A. et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(9):1063–1072. doi: 10.1001/jama.293.9.1063.
21. Matsuo A., Inoue N., Suzuki K. et al. Limitations of using a GuardWire temporary occlusion and aspiration system in patients with acute myocardial infarction: multicenter investigation of coronary artery protection with a distal occlusion device in acute myocardial infarction (MICADO). *J Invasive Cardiol.* 2007;19(3):132–140.
22. Cura F.A., Escudero A.G., Berrocal D. et al. Protection of distal embolization in high-risk patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (PREMIAR). *Am J Cardiol.* 2007;99(3):357–63. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.038.
23. Konijnenberg L.S.F., Damman P., Duncker D.J. et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Research.* 2020;116:787–805. doi: 10.1093/cvr/cvz301.
24. Galagudza M.M., Sonin D.L., Pochkaeva E.I. The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2018;17(1):5–12. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12. (in Russian)
25. Gao X.M., Wu Q.Z., Kiriazis H. et al. Microvascular leakage in acute myocardial infarction: characterization by histology, biochemistry, and magnetic resonance imaging. *Am. J. of Physiol. Heart and Circ. Physiol.* 2017;312(5):H1068–H1075. doi: 10.1152/ajpheart.00073.2017.
26. Niccoli G., Eitel I. *Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction: From mechanisms to treatment. 1st Edition.* ESC:Elsevier; 2018.
27. Garcia-Dorado D., Théroux P., Solares J. et al. Determinants of hemorrhagic infarcts. Histologic observations from experiments involving coronary occlusion, coronary reperfusion, and reocclusion. *Am J Pathol.* 1990;137:301–311.
28. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *The J. of Clin. Invest.* 1974;54:1496–1508.
29. 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;9(1):e004148. doi: 10.1148/radiol.2021204265.
30. 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;6:e005651. doi: 10.1161/JAHA.117.005651.
31. Fajar J.K., Heriansyah T., Rohman M.S. The predictors of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart Journal.* 2018;70:S406–S418. doi: 10.1016/j.ijhj.2018.01.032.
32. Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *JACC.* 2001;38(2):472–477. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01405-X.
33. Rusak T., Gelis L., Miadzedzeva A. et al. Risk factors of reperfusion injury of the myocardium during endovascular revascularization in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology in Belarus.* 2020;12(5):639–655. (in Russian)
34. Iskhakov M., Tagirova D., Gazizov N. et al. «No-reflow» phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure. *Kazan medical journal.* 2015;96(3):391–396. (in Russian)
35. Pantea-Rosan L.R., Bungau S.G., Radu A.F. et al. A Narrative review of the classical and modern diagnostic methods of the no-reflow phenomenon. *Diagnostics.* 2022;12(4):1–22. doi: 10.3390/diagnostics12040932.
36. Yuko T., Yang P.C. Myocardial edema on T2-weighted MRI new marker of ischemia reperfusion injury and adverse myocardial remodeling. *Circulation Research.* 2017;121:326–328. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311494.
37. Beijinink C.W.H., van der Hoeven N.W., Konijnenberg L.S.F. et al. Cardiac MRI to visualize myocardial damage after ST-segment elevation myocardial infarction: a review of its histologic validation. *Radiology.* 2021;301(1):1–18. doi: 10.1148/radiol.2021204265.
38. García-Dorado D., Oliveras J., Gili J. et al. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res.* 1993;27(8):1462–1469. doi: 10.1093/cvr/27.8.1462.
39. Smulders M.W., Bekkers S.C., Kim H.W. et al. Performance of CMR methods for differentiating acute from chronic MI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(6):669–679.
40. Das A., Plein S., Dall'Armellina E. Role of CMR in prognostic stratification in myocardial infarction. *Rev. Esp. Cardiol.* 2019;72(2):115–119. doi: 10.1016/j.rec.2018.08.008.
41. Stone G.W., Selker H.P., Thiele H. et al. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: patient-level analysis from 10 randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(14):1674–1683. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.069.
42. Gerber B.L., Rochitte C.E., Melin J.A. et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2734–2741.
43. Baks T., van Geuns R.J., Biagini E. et al. Effects of primary angioplasty for acute myocardial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:40–44.
44. De Waha S., Patel M.R., Granger C.B. et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J.* 2017;38:3502–3510. doi: 10.1093/eurheartj/ehx414.
45. Wu K.C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2012;14(68):1–16.
46. Betgem R.P., de Waard G.A., Nijveldt R. et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology.* 2014;12(3):156–167. doi: 10.1038/nrcardio.2014.188.
47. Khan J.N., McCann G.P. Cardiovascular magnetic resonance imaging assessment of outcomes in acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2017;9(2):109–133. doi: 10.4330/wjcv.9.2.109.
48. Eitel I., Kubusch K., Stroh 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;4(4):354–362.