

СЕРДЕЧНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА*Л.Л.Берштейн, Ю.Н.Гришкин*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Кафедра кардиологии им. М.С.Кушаковского**CARDIAC REMODELING AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION***L.Berstein, Yu.Grishkin*St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Department of Cardiology n.a. Prof. M.Kushakovsky

© Л.Л.Берштейн, Ю.Н.Гришкин, 2010 г.

Неблагоприятный характер ремоделирования левого желудочка после острого инфаркта миокарда сопровождается высоким риском развития повторных сердечных осложнений: повторного инфаркта, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти. В обзоре обсуждаются варианты течения ремоделирования после острого инфаркта миокарда и возможности его прогнозирования на основании изучения клинических, ферментных, электрокардиографических и эхокардиографических, в том числе тканевых доплеровских, параметров, доступных для анализа в остром периоде инфаркта миокарда. Поскольку одним из важных факторов, определяющих течение ремоделирования, является успешность проводимой в первые часы инфаркта коронарной реперфузии, в обзоре также рассмотрены методики неинвазивной оценки результатов реперфузии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечное ремоделирование, реперфузия

Adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction results in increased risk of recurrent cardiac events including myocardial infarction, heart failure and sudden cardiac death. In this paper, the variants of post myocardial infarction remodeling and the ways of their prediction based on clinical and electrocardiographic parameters, cardiac markers, and echocardiographic data including tissue Doppler variables available early after infarction are discussed. Since the success of early coronary reperfusion significantly affects the remodeling, we also provide the insights on the non-invasive assessment of coronary reperfusion results.

Key words: myocardial infarction, cardiac remodeling, reperfusion.

Согласно формулировке, приведенной в обзоре Международного форума по сердечному ремоделированию [1], ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) представляет собой изменение его размеров, геометрии и функции в результате перегрузки или повреждения. В случае острого инфаркта миокарда (ОИМ) пусковым механизмом ремоделирования является сопровождающая инфаркт гибель части функционирующего миокарда ЛЖ. Показано, что объем поврежденного миокарда в результате ОИМ является одним из важнейших факторов, определяющих характер и выраженность последующего ремоделирования [2]. Поскольку успешная реперфузионная терапия, которая с 1990-х гг. является стандартом лечения при ОИМ с подъемом сегмента ST, приводит к уменьшению объема инфарктного повреждения, характер постинфарктного ремоделирования ЛЖ в значительной степени зависит от ее результатов.

Несмотря на широкое использование реперфузии при ОИМ, чаще в форме системного тромболитика, однозначная оценка эффективности вмешательства нередко затруднительна. Представление об эффективной реперфузии в последние годы претерпело изменения, которые характеризуются расширением данного понятия: от ликвидации окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии к достижению адекватной перфузии снабжаемого ей миокарда [3]. Что же представляют собой современные концепции аде-

кватной реперфузии миокарда и методы, используемые в настоящее время для оценки ее успешности?

«Золотым стандартом» оценки эффективности реперфузии при инфаркте миокарда длительное время служила коронарография. Обоснованность такого подхода подтверждалась в экспериментальных работах, указывавших на связь размеров инфаркта с длительностью окклюзии эпикардиальной коронарной артерии, а позднее и наблюдением за пациентами, которым выполнялся тромболитик при остром инфаркте миокарда с последующим ангиографическим контролем. Оказалось, что восстановление нормальной кровотока в инфаркт-связанной артерии является важным самостоятельным предиктором восстановления функции левого желудочка и выживаемости после тромболитика при ОИМ [4]. В связи с этим, общепринятой стала концепция «открытой артерии»: хорошая «проходимость» инфаркт-связанной артерии означает успех реперфузии и коррелирует с благоприятным клиническим исходом.

В 1985 г. для оценки восстановления коронарного кровотока в результате тромболитика или коронарной ангиопластики/стентирования при коронарографии была предложена классификация TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), которая в дальнейшем стала широко использоваться. Согласно данной классификации, степень (градация) 0 соответствует отсутствию кровотока дистальнее места обструкции; сте-

пень 1 («проникновение без кровотока») — контраст проникает дистальнее места окклюзии, но не полностью «окрашивает» артерию. Степень 2 («неполный» кровоток) — контрастируется вся артерия дистальнее обструкции, но поступление контраста в дистальную часть сосуда и/или его вымывание из нее медленнее, чем в зонах, снабжаемых нормальной коронарной артерией, или чем в проксимальной части той же артерии. Степень 3 («нормальный кровоток») — антерогранный кровоток и вымывание контраста в части сосуда дистальнее места окклюзии происходят с той же скоростью, что в проксимальной части той же артерии или в непораженной артерии.

Оказалось, что в случае проведения тромболитика, который вследствие его большей доступности используется для реперфузии более часто, чем эндоваскулярное вмешательство, даже при применении наиболее «агрессивных» схем терапии кровотоков ТІМІ-3 через 90 мин от начала введения фибринолитического агента достигается лишь у 50–70% пациентов [5]. При этом у пациентов, у которых в результате тромболитика эпикардальной реперфузии добиться не удалось, возможно проведение экстренной «спасительной» коронарной ангиопластики/стентирования окклюзированной инфаркт-связанной артерии. Данное вмешательство увеличивает объем «спасенного» миокарда, что, согласно полученным в последние годы результатам, улучшает отдаленный прогноз, в особенности у пациентов умеренного и высокого риска. Более того, многими разделяется мнение, что результаты более новых исследований, в которых применялись препараты группы ингибиторов рецепторов гликопротеина ІІв/ІІа и более совершенные технологии стентирования, покажут дополнительное увеличение этого прогностического эффекта. В связи с этим оценка результатов тромболитической терапии приобретает еще большее значение.

Поскольку рутинный ангиографический контроль состояния инфаркт-связанной артерии после тромболитика считается клинически неоправданным и, как правило, невыполним по экономическим и техническим причинам, много исследований было направлено на разработку неинвазивных критериев удачи/неуспеха тромболитика. Выявление таких критериев дало бы возможность неинвазивно определять кандидатов на проведение немедленной ангиопластики/стентирования после неудачного тромболитика.

Наибольший интерес представляли бы критерии, оценка которых не очень затруднительна и выполнима постели больного. В качестве таких критериев анализировались следующие параметры: динамика загрудинных ангинозных болей, изменения сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ), концентрации ферментов-маркеров некроза миокарда и реперфузионные аритмии.

Клинические параметры. Изучение простых клинических параметров в качестве индикаторов успешной реперфузии было предпринято в самом начале «реперфузионной эры» и продолжается по настоящее время. Из изученных клинических предикторов ре-

перфузии только разрешение ангинозных болей и реперфузионные аритмии оказались связаны с восстановлением проходимости инфаркт-связанной артерии. У пациентов с кровотоком 2–3 градации по ТІМІ после тромболитика боль в груди, оцененная в баллах по 10-балльной шкале, была достоверно меньше, чем у пациентов с кровотоком ТІМІ 0–1. Вместе с тем, персистирование боли не позволяет диагностировать сохраняющуюся окклюзию.

Данные о значении аритмий в качестве индикатора реперфузии противоречивы. Ряд авторов выявляют связь возникновения аритмий с успешной реперфузией. Наиболее специфичной, а некоторыми авторами — единственной специфичной для реперфузии аритмией, при этом называется ускоренный идиовентрикулярный ритм. Вместе с тем, по другим данным, ускоренный идиовентрикулярный ритм может быть проявлением ишемии миокарда, а не успешной реперфузии, и не коррелирует с проходимостью инфаркт-связанной артерии [6]. Такие результаты позволяют сделать вывод о неспособности отдельных клинических параметров идентифицировать состояние эпикардальной реперфузии после тромболитика.

Динамика сегмента *ST*. Степень элевации сегмента *ST* коррелирует с объемом некроза миокарда, выявляемым гистологически, и, соответственно, с тяжестью его поражения. Аналогичным образом, реперфузия сопровождается быстрым разрешением подъема *ST* [7]. На основании этих данных предложен ряд способов оценки эффективности реперфузии по динамике сегмента *ST* после тромболитической терапии [8].

Первый и наиболее простой — использование для анализа одного отведения с наибольшей исходной элевацией *ST*. Второй — анализ суммы отклонений *ST* во всех отведениях, где отмечен его исходный подъем. Хотя в большинстве последних работ используется оценка суммы отклонения *ST*, метод с использованием одного отведения, по мнению ряда авторов, не уступает ему в надежности в предсказании проходимости инфаркт-связанной артерии. При этом степень снижения максимальной/суммарной элевации *ST* обычно оценивается при сравнении двух электрокардиограмм, снятых до и после тромболитика, с интервалом 60–180 мин (как правило, 60–90 мин при использовании альтеплазы и ее аналогов, и 90–180 мин в случае применения стрептокиназы и аналогичных препаратов).

Указанные подходы к оценке динамики *ST* удобны для практического использования, но в то же время имеют ряд недостатков. Во-первых, они не всегда позволяют зарегистрировать истинное максимальное отклонение сегмента *ST*, которое может не совпадать по времени с моментом регистрации исходной ЭКГ. Это ведет к недооценке степени последующего снижения *ST* и эффективности реперфузии. Во-вторых, эпикардальный кровоток способен значительно меняться в течение первых часов после реперфузии: может иметь место как дальнейшее улучшение проходимости инфаркт-связанной артерии, так и реокклюзия, в том числе бессимптомная.

Таким образом, ЭКГ, зарегистрированная через фибрированный промежуток времени после начала тромбозиса, может не отражать конечное состояние эпикардального кровотока. Чтобы более адекватно оценить сложные процессы, сопровождающие реперфузию, используется третий способ оценки динамики *ST* — длительный (обычно до 24 ч) мониторинг сегмента *ST*. При таком способе оценки обычно анализируется время до развития стойкого снижения *ST*: на 50% в отведении с его максимальным исходным подъемом без ранней реэлевации. Постоянный мониторинг позволяет наиболее адекватно оценить динамику реполяризации, однако он наиболее сложен и дорог.

При описании в литературе любого из трех этих способов, эталоном, на основании которого рассчитывается их диагностическая ценность, служит коронарография. Между тем, исходные экспериментальные данные относительно динамики *ST* при ОИМ сопоставляли ее с характером поражения миокарда. Как обсуждалось выше, именно конечное поражение миокарда является наиболее адекватным критерием эффективности реперфузии, особенно с точки зрения постинфарктного ремоделирования. Появление концепции *no-reflow*, которая обсуждается ниже, также подчеркивает важность оценки именно миокардиальной реперфузии, а не только восстановления кровотока в эпикардальной артерии. Вместе с тем, влияние динамики сегмента *ST* на состояние миокарда в зоне инфарктного повреждения изучено в клинике значительно меньше.

С практической точки зрения было бы важно определить степень снижения суммарной или максимальной элевации *ST*, указывающую на успешную реперфузию миокарда. С учетом известных различий величины снижения *ST* и эпикардального кровотока в зависимости от локализации ОИМ, эти величины должны быть найдены отдельно для передних и задних инфарктов.

Концентрация ферментов — маркеров некроза миокарда. Для анализа эффективности реперфузии в основном используется измерение уровней креатинкиназы (КК), МВ-фракции креатинкиназы (МВ), сердечных тропонинов I и T (сTnI, сTnT), миоглобина, а также сочетанный анализ уровней этих ферментов [9]. Известно, что успешная реперфузия сопровождается быстрым и ранним нарастанием сывороточных концентраций этих ферментов. Это объясняется «вымыванием» их из ткани миокарда после восстановления эпикардального кровотока. Повышение уровня сердечных ферментов через 60–90 мин от начала тромбозиса позволяет диагностировать успешность эпикардальной реперфузии.

Среди изученных сывороточных маркеров наибольшую ценность в предсказании восстановления нормального эпикардального кровотока выявил миоглобин, превосходящий при прямом сравнении МВ-фракцию КФК и сердечные тропонины. Это связано с особенностями его кинетики — наиболее ранним высвобождением и ранним же исчезновением из кровотока, а также малым размером молекулы миоглобина.

Для повышения эффективности диагностики часто используется не просто оценка уровня сердечного маркера через 60–90 мин, а рассчитывают соотношение его концентраций до и после фибринолиза (концентрация через 60–90 мин/исходная концентрация), либо среднюю скорость нарастания содержания маркера в течение тех же 60–90 мин. В частности, согласно данным M.J. Tanasijevic et al. [10], через 60 мин после тромбозиса альтеплазой у пациентов, у которых был достигнут эпикардальный кровоток 2–3 градации по TIMI, срединная концентрация миоглобина повысилась в 8,9 раза по сравнению с исходной, МВ-фракция КФК — в 5,9 раза, тропонина I — в 3,4 раза. Аналогичные показатели для пациентов с кровотоком 0–1 градации по TIMI составили, соответственно, 1,5, 1,9 и 1,0 (все различия достоверны).

В то же время, как уже отмечалось, состояние перфузии в зоне инфаркт-зависимой артерии динамически меняется в течение приблизительно 24 часов после тромбозиса. В связи с этим уровень сердечных маркеров, взятый в ранние часы, может не отражать конечное состояние перфузии. В этой связи более адекватным для оценки конечного повреждения миокарда был бы анализ концентрации ферментов в течение суток после тромбозиса. Кроме того, как и в случае ЭКГ-маркеров реперфузии, в большинстве работ ферментные показатели сопоставляют с результатами коронарографии, а не собственно с перфузией миокарда в зоне ее кровоснабжения.

Между тем, у 25–30% пациентов с ОИМ, у которых восстановлен нормальный антероградный эпикардальный кровоток, отсутствует реперфузия на миокардиальном уровне, то есть не нормализуется микроциркуляция миокарда в бассейне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии. Механизм, лежащий в основе этого явления, получил название феномена *no-reflow* [11]. Феномен *no-reflow* представляет собой неадекватную перфузию миокарда после устранения временной окклюзии эпикардальной коронарной артерии. Феномен *no-reflow* заключается в повреждении микроциркуляторного русла в зоне инфаркта в результате процессов, сопровождающих окклюзию коронарной артерии и последующую реперфузию. В случае выполнения тромбозиса при ОИМ, одним из основных механизмов *no-reflow* является дистальная микроэмболизация атеросклеротическими массами и микротромбами. По сути дела, в случае *no-reflow* происходит не разрешение ишемии миокарда, а перемещение места обструкции кровотока с уровня эпикардальной артерии ниже, в микроциркуляторное русло.

Не удивительно, что клиническое значение отсутствия миокардиальной перфузии аналогично недостижению хорошей эпикардальной реперфузии — у пациентов с феноменом *no-reflow* при кровотоке градации 3 по TIMI в инфаркт-связанной артерии наблюдается плохое восстановление функции левого желудочка, высок риск тяжелых аритмий, развития сердечной недостаточности и сердечной смерти.

Исходя из уточненных на основе концепции *no-reflow* представлений об эффективной реперфузии, бы-

ло бы логично использовать для диагностики успешной реперфузии такой эталонный метод, который отражал бы ее результат и на уровне артерии, и на уровне микроциркуляции. В этом качестве предложен ряд инструментальных методик: миокардиальная контрастная эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, и ряд методик на основе ангиографии. Следует отметить, однако, что высокая техническая сложность и инвазивный характер указанных исследований ограничивает их использование, особенно в условиях лечения острого инфаркта миокарда.

В связи со сказанным, существует потребность в клинически доступной «эталонной» методике интегральной оценки результатов реперфузии.

Прогнозирование ремоделирования левого желудочка

Механизмы и стадии ремоделирования. Пусковым механизмом ремоделирования после ОИМ является некроз кардиомиоцитов и возникающее в результате увеличение напряжения стенки ЛЖ и снижение фракции выброса. В ответ на снижение ФВ происходит активация внутриклеточных биохимических сигнальных механизмов, запускающих компенсаторные в своей основе изменения сердца, включающие дилатацию, гипертрофию и формирование рубца [12, 13].

Ремоделирование после ОИМ условно подразделяют на раннее и позднее. Раннее ремоделирование включает, главным образом, растяжение зоны некроза и ее истончение. Данный процесс не сопровождается повторным повышением сердечных ферментов. Параллельно наблюдается активация симпатoadрэнальной системы, системы ренин-ангиотензин-альдостерон и повышение продукции предсердного натрийуретического пептида. Активация этих систем приводит к усилению сократимости неповрежденного миокарда, увеличению частоты сердечных сокращений и, таким образом, к временному достижению компенсации гемодинамики. Растяжение инфарктной зоны в основном заканчивается с формированием рубца, в среднем это происходит в течение 6 недель. Растяжение отмечается не во всех случаях, а только после ОИМ с достаточно большим объёмом поражения.

В ходе позднего периода ремоделирования развиваются изменения со стороны непораженных участков ЛЖ. Их можно условно подразделить на 2 компонента. Первым является удлинение непораженных участков ЛЖ и развивающаяся в результате дальнейшая его дилатация. Такая дилатация является компенсаторным механизмом, который по закону Франка — Старлинга поддерживает ударный объем в условиях, когда фракция выброса ЛЖ снижена в результате уменьшения массы функционирующего миокарда. Дилатация ЛЖ обеспечивает более длительную гемодинамическую стабилизацию по сравнению с механизмами временной компенсации, описанными выше.

Второй компонент позднего ремоделирования — гипертрофия непораженных участков ЛЖ, развивающаяся по закону Лапласа, в ответ на увеличение объема желудочка и соответствующего увеличения на-

пряжения его стенки. В результате гипертрофии происходит более равномерное распределение и уменьшение напряжения стенки ЛЖ, стабилизация сократительной функции, и предотвращается последующая дилатация. Позднее ремоделирование продолжается в течение недель или месяцев, и если силы, растягивающие полость ЛЖ, уравновешиваются в результате процессов компенсации, прекращается. В ряде случаев, однако, формируется порочный круг, когда процесс дилатации может быть прогрессирующим. Гистологические механизмы, лежащие в основе данных процессов в миокарде — удлинение и/или гипертрофия кардиомиоцитов, деградация коллагена, пролиферация фибробластов, а также апоптоз кардиомиоцитов. Параллельно с дилатацией изменяется форма ЛЖ, становясь более сферичной, что препятствует его нормальному сокращению.

Таким образом, в зависимости от ряда факторов, которые будут обсуждены далее, постинфарктное ремоделирование может ограничиваться адаптивными изменениями, обеспечивающими поддержание эффективной гемодинамики, или же выходить за рамки адаптации. В последнем случае наблюдается избыточное увеличение объемов ЛЖ, которое само по себе становится фактором неблагоприятного сердечного прогноза. При этом границу между адаптивной и дизадаптивной стадиями ремоделирования провести достаточно сложно, равно как и диагностировать у пациента переход из одной стадии в другую [14]. С другой стороны, понятно, что достаточно далеко зашедшие явления ремоделирования неизбежно ведут к неблагоприятным клиническим последствиям. Среди существующих основных методик оценки анатомии и функции ЛЖ в постинфарктном периоде (радионуклидные исследования, магнитно-резонансная томография, вентрикулография, эхокардиография) последняя, хотя и не превосходит остальные в точности, значительно более доступна, поэтому и используется чаще.

Компоненты ремоделирования. Для «измерения» выраженности ремоделирования при эхокардиографии (ЭхоКГ) наиболее часто используют оценку таких показателей, как конечный диастолический объем/индекс, конечный систолический объем/индекс и ФВ.

Увеличение конечного диастолического объема/индекса. Дилатация ЛЖ нарушает нормальную форму его полости, и она становится гемодинамически невыгодной, поскольку увеличивает напряжение стенки ЛЖ и ведет к ухудшению его насосной функции, что неблагоприятно сказывается на прогнозе. Неблагоприятные последствия избыточного увеличения диастолического объема/индекса ЛЖ в постинфарктном периоде были доказаны во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Получены многочисленные данные о взаимосвязи увеличения КДИ в постинфарктном периоде и повышения вероятности сердечной смерти, повторного инфаркта миокарда, развития застойной СН, а также эмболического инсульта [13, 15]. В связи с этим авторы, изучавшие постинфарктное ремоделирование ЛЖ, сходятся во мнении о клинической важности возможности предсказания дилатации ЛЖ после ИМ.

Изучение потенциальных предикторов дилатации ЛЖ проведено в ряде исследований. Среди факторов, влияющих на последующую дилатацию, были отмечены размер ОИМ, исходная ФВ ЛЖ, передняя локализация ОИМ, ударный индекс, а также градиация кровотока по TIMI в инфаркт-зависимой артерии [81], возраст, исходные показатели конечного диастолического и конечного систолического индексов, а также конечного диастолического давления ЛЖ и степени митральной регургитации [16].

Анализируя данные различных исследований о предикторах дилатации ЛЖ после ОИМ M.J.Sutton [15] отметил, что на степень и продолжительность постинфарктного ремоделирования влияет множество факторов, и выделил наиболее важные. Среди них — размеры и локализация инфаркта, проходимость инфаркт-связанной артерии и время восстановления в ней кровотока, степень нейрогормональной активации (симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон), а также стабильность и зрелость формируемого в зоне инфаркта рубца. В результате взаимодействия этих факторов может наблюдаться либо стабилизация размера ЛЖ, гемодинамическая компенсация и сохранение глобальной функции ЛЖ, либо его прогрессирующая дилатация, декомпенсация гемодинамики, ухудшение сократимости и развитие сердечной недостаточности.

Кроме указанных факторов, в последнее время внимание уделяется наличию жизнеспособного миокарда в зоне инфарктного повреждения и наличию у пациента индуцируемой ишемии ЛЖ [17]. Так, наличие жизнеспособного миокарда у пациентов, перенесших прямую ангиопластику по поводу ОИМ, обратно коррелировало со степенью последующего увеличения конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ в течение 6 мес. наблюдения. Напротив, отсутствие жизнеспособности было независимым предиктором ремоделирования ЛЖ, несмотря на проходимость инфаркт-связанной артерии и отсутствие ее резидуального стеноза. Увеличение КДИ в динамике на 15 мл/м^2 (порог ремоделирования) не наблюдалось при наличии сократительного резерва при стресс-эхокардиографии с добутамином в ранние сроки ОИМ. Оно наблюдалось в большинстве случаев, когда при стресс-эхокардиографии провоцировалась новая ишемия миокарда ЛЖ. Положительное воздействие выявления жизнеспособного миокарда в зоне инфаркта на характер последующего ремоделирования можно объяснить тем, что в этом случае «истинный» размер инфаркта меньше, чем представляется просто на основании оценки площади сократительной дисфункции в покое. Зона дисфункции при наличии жизнеспособного миокарда состоит из участка некроза и участка жизнеспособного миокарда, имеющего потенциал восстановления сократимости. В последнем случае понятно, что степень ремоделирования будет меньше.

Несмотря на то, что в качестве предикторов ремоделирования изучено большое количество показателей, завершая обзор предикторов постинфарктной дилатации ЛЖ, M.J.Sutton подчеркивает, что обще-

принятых алгоритмов выявления пациентов, которым она угрожает, сегодня не существует [15]. С учетом сказанного, разработка таких алгоритмов имеет существенное практическое значение. Указанные алгоритмы будут иметь наибольшую ценность, если будут основаны на показателях, доступных для анализа в обычной клинической практике.

Увеличение конечного систолического объема/индекса. Показатель КСИ, наряду с показателями КДО (КДИ) и ФВ, используется для описания состояния ЛЖ в ходе постинфарктного ремоделирования. Значение увеличения КСИ как самостоятельного неблагоприятного прогностического фактора подчеркивают многие авторы. По данным H.D.White et al. [18], в течение 6-летнего наблюдения у 605 пациентов со сниженной глобальной функцией ЛЖ после ОИМ наилучшее прогнозирование сердечной смерти обеспечивало исходное значение КСИ по сравнению с КДИ и ФВ. Учет характера изменений коронарного русла по данным ангиографии обеспечивал лишь минимальную дополнительную прогностическую информацию.

Показатель КСИ также превосходил прочие изученные переменные (количество перенесенных инфарктов, тяжесть поражения коронарного русла, возраст) в способности прогнозировать выживаемость в отдаленные сроки у пациентов с фракцией выброса менее 40% после хирургической коронарной реваскуляризации. Иначе говоря, он позволял стратифицировать по прогнозу пациентов, изначально относящихся к группе высокого сердечного риска в связи с низкой ФВ. Вместе с тем, в группе пациентов с ОИМ после тромболиза, специально не отобранных по сниженной ФВ, при прямом сравнении прогностической силы ФВ, КСИ и размера ИМ, было показано преимущество ФВ, причем два других показателя дополнительной прогностической информации не несли. По всей видимости, сравнительная прогностическая ценность КСИ у постинфарктных больных зависит от характеристик изучаемой группы пациентов, среди которых важную роль играет исходная функция ЛЖ. Несомненно, что увеличение КСИ сопровождается риском неблагоприятных сердечных событий.

Показатель КСИ отражает как объем, так и функцию ЛЖ, поэтому логично ожидать, что на его динамику в постинфарктном периоде будут влиять те же показатели, которые влияют на динамику тесно связанного с ним показателя КДИ, и которые уже обсуждались. Вместе с тем, изучению предикторов постинфарктного увеличения КСИ большого внимания не уделялось. В большинстве работ оценивают либо факторы прогноза дилатации ЛЖ (увеличения диастолического размера), либо собственно прогноз сердечных событий. Между тем, при превышении определенных величин КСИ было выявлено выраженное увеличение частоты сердечных осложнений. В связи с этим представляется, что если выявить факторы, предсказывающие достижение КСИ данного порогового уровня в ходе постинфарктного ремоделирования, они будут эквивалентны выявлению непосредственных предикторов сердечных осложнений. Между

тем, для демонстрации различий в отношении динамики КСИ потребуется меньший период наблюдения, чем в отношении частоты осложнений, особенно у пациентов без исходного снижения функции ЛЖ.

Снижение фракции выброса. Эхокардиографическая фракция выброса (ФВ) является параметром, на основании которого в клинической практике наиболее часто судят о состоянии функции ЛЖ и сердечном прогнозе. Прогностическое значение ФВ многократно подтверждалось результатами исследований [19]. Например, по данным крупного кардиологического регистра Seattle Heart Watch (пациенты с диагностированной ИБС, средний период наблюдения — 3,5 года) ФВ была наиболее значимым фактором прогноза жизни в случае проведения консервативной терапии, и вторым по значению фактором — при выполнении хирургической коронарной реваскуляризации. В крупнейшем исследовании CASS с участием более 20 тыс. пациентов с ИБС изучено влияние на выживаемость тяжести поражения коронарного русла и функции ЛЖ. Все пациенты находились только на медикаментозной терапии. При наличии значимой коронарной болезни по данным ангиографии общая четырехлетняя выживаемость пациентов с ФВ более 50%, 35–49% и менее 34% составила 92%, 83% и 58%, соответственно. Для пациентов с поражением одного, двух и трех сосудов четырехлетняя выживаемость составила при сохраненной функции ЛЖ 94%, 91% и 79%, а при значительном снижении функции ЛЖ — 67%, 61% и 42%, соответственно. Таким образом, ФВ оказалась более значимым прогностическим фактором, чем количество артерий со значимым стенозом.

В большом исследовании CHARM были оценены предикторы исхода (сердечная смертность и госпитализация по поводу СН) у 7599 пациентов с СН, большинство из которых составляли пациенты с ИБС. В конечную прогностическую модель вошла 21 переменная, но наибольшее независимое влияние, наряду с возрастом и наличием сахарного диабета, оказывало снижение ФВ. При ФВ менее 45% каждое дополнительное снижение ФВ на 5% увеличивало риск наступления летального исхода примерно на 15%.

У пациентов с ОИМ ФВ также используют как прогностический показатель. Показано, что снижение исходной ФВ связано с увеличением смертности, частоты сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций, связанных с сердечными причинами, в отдаленные сроки. Вместе с тем, по завершении острого периода ИМ ФВ может значительно изменяться как в сторону увеличения, так и уменьшения. Направление изменения ФВ зависит от характера поражения ЛЖ (наличие и доля стенирующего, гибернирующего миокарда), характера ремоделирования, состоянии инфаркт-зависимой артерии. В связи с этим J.N.Sohn et al. [1] указывают, что ФВ в остром периоде ИМ не является вполне надежным прогностическим маркером — более надежной для оценки прогноза представляется ФВ, измеренная в отдаленные сроки. Соответственно, и при отборе пациентов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора, ФВ оценивают по

завершении острого периода ИМ. В связи с этим представляется весьма важной возможность прогнозировать изменения ФВ в постинфарктном периоде на основании анализа исходных клинико-инструментальных показателей пациента. Тем не менее, возможности такого рода прогнозирования и факторы, влияющие на величину ФВ в отдаленные сроки после ОИМ, изучены мало.

При определении градаций снижения ФВ, следует иметь в виду нелинейный характер взаимосвязи между величиной ФВ и уровнем сердечной смертности. Так, по данным многоцентрового исследования V-HeFT II, среди пациентов с ФВ 55% наблюдался уровень сердечной смертности 8% в год, а при ФВ 10% он составлял 29%. Резкое повышение уровня смертности наблюдалось при снижении ФВ до 25%. Согласно рекомендациям АСС/АНА, в которых градации ФВ были соотнесены с риском развития сердечной недостаточности, нормальными считаются значениями ФВ, превышающие 50%, минимально сниженной считается ФВ 41–49%, умеренно сниженной — ФВ 26–40%, резко сниженной — ФВ ≤ 25%.

Прогнозирование раннего развития сердечной недостаточности

В течение последних 15 лет значительный прогресс, достигнутый в методах лечения острого инфаркта миокарда (реперфузионная терапия, широкое использование антитромбоцитарных препаратов, бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ), привел к уменьшению ранней внутрибольничной летальности пациентов. Так, средняя одномесячная летальность пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST в Европейских странах с 18% в 1980-е гг. снизилась, по данным исследования Euro Heart Survey ACS, до 8,4%. Большинство европейских и американских экспертов также отмечено снижение частоты развития СН в течение периода первичной госпитализации по поводу ОИМ с 40–50% в 1970-е до 30% в 1990-е гг. Роль сердечной недостаточности как причины госпитализации и смертности пациентов, перенесших ОИМ, в отдаленном периоде, при этом сохраняется. В частности, уровень смертности пациентов с СН в течение первого года после ОИМ не изменился с 1975 г. по 1995 г. Частота развития СН, требующей госпитализации в постинфарктном периоде, по данным исследования CARE, составляла 1,3% в год.

Сердечная недостаточность является одной из важнейших причин нетрудоспособности и смертности в развитых странах. Смертность в группе пациентов с СН в США составляет до 20% в год, а уровень госпитализации по поводу СН — около 1 млн случаев в год [19]. Пациенты, перенесшие ОИМ, у которых появляется клиника СН, имеют в несколько раз более высокий риск сердечной смерти и других сердечных осложнений по сравнению с пациентами, не имеющими таких симптомов. Тем не менее, несмотря на всю актуальность проблемы СН, в частности, у постинфарктных больных, закономерности развития СН после первичной госпитализации по поводу ОИМ изу-

чались гораздо меньше, чем ее развития в период госпитализации.

Основным фактором, определяющим развитие СН после ОИМ, является связанное с ОИМ ремоделирование ЛЖ. В связи с этим представляется интересной оценка возможности ряда клинико-инструментальных показателей, отражающих, в первую очередь, объем инфарктного повреждения, и способных оказывать влияние на характер постинфарктного ремоделирования, быть предикторами развития клинических проявлений СН в течение краткосрочного периода после ОИМ.

При прогнозировании развития СН после ОИМ следует также учитывать возможное влияние характера медикаментозной терапии. Изучению влияния нескольких классов лекарственных препаратов на ремоделирование и, соответственно, на развитие СН, посвящен ряд исследований. Среди указанных препаратов изучались периферические вазодилататоры (в первую очередь, ИАПФ и АРА II) и бета-адреноблокаторы.

В одном из первых исследований было показано положительное влияние на выживаемость комбинации гидралазина и изосорбида динитрата. Этот результат связывали со способностью изосорбида препятствовать ремоделированию. Влиянию на ремоделирование ингибиторов АПФ посвящен ряд известных исследований. Исследования SAVE, AIRE, TRACE, ПРЕСТИЖ показали улучшение выживаемости в группе пациентов, получавших иАПФ по сравнению с обычной терапией, которое связывали с их вазодилатирующим эффектом и, главным образом, с ингибированием нейрогормональных систем, которые активируются в ходе ремоделирования (см. выше).

Исследование SOLVD выявило, что лечение эналаприлом препятствовало дилатации и гипертрофии ЛЖ у пациентов с его дисфункцией независимо от исходного класса СН. Добавление бета-адреноблокаторов к терапии ингибиторами АПФ препятствовало ухудшению функции ЛЖ и улучшало клинический исход у пациентов с ишемической и неишемической природой СН. Такие результаты были получены в отношении карведилола, метопролола и бисопролола. Было также показано положительное влияние бета-адреноблокаторов на ЭхоКГ-параметры ремоделирования ЛЖ. Таким образом, прием препаратов указанных групп может изменять течение ремоделирования и развития СН. Тем не менее, в условиях практики эти препараты сегодня назначают большинству пациентов, перенесших ОИМ. В связи с этим можно рассчитывать, что при формировании групп наблюдения, различных по исходным клиническим, лабораторным или ЭхоКГ-параметрам, характер медикаментозной терапии в них будет сравнимым и не помешает оценке влияния исходных показателей.

Хотя прогноз развития СН в постинфарктном периоде в первую очередь определяется показателями, влияющими на постинфарктное ремоделирование, хорошо известно, что развитие клинических проявлений СН происходит не одновременно с формированием дисфункции ЛЖ. Например, объектом исследования

SOLVD Prevention были 4228 пациентов с $ФВ \leq 35\%$ и отсутствием клиники СН. С другой стороны, не всегда клинические проявления СН сопровождаются снижением систолической функции ЛЖ. Например, в популяционном исследовании жителей графства Олмстед (США) среди 237 пациентов, перенесших ОИМ и имевших клинику СН, у 112 $ФВ$ ЛЖ была более 50%, а явления СН были связаны с диастолической дисфункцией. Таким образом, актуально выявить иные, нежели $ФВ$, ЭхоКГ-показатели, имеющие более высокую корреляцию с наличием СН у пациента. Во всяком случае, с учетом приведенных данных о роли развития СН в прогнозе постинфарктных больных, выявление показателей, способных предсказывать раннее развитие СН, по-видимому, позволило бы выделить среди этих пациентов группу наиболее высокого риска.

Следует отметить, что аналогично пациентам с разной степенью снижения $ФВ$, пациенты с СН представляют собой прогностически неоднородную группу: у пациентов с классом по NYHA III или IV выживаемость достоверно хуже, чем с классом II. Вероятно, поэтому в большинстве исследований критерием учета СН служит связанная с ней госпитализация, а это обычно имеет место при более высоких классах NYHA. Вместе с тем, среди пожилых пациентов с СН классов I–II (средний возраст 69 лет) в течение 18 месяцев наблюдения была отмечена смертность 25%. Это указывает на большое клиническое значение развития СН даже невысокого класса. Вместе с тем, изучению этой категории пациентов большого внимания не уделялось.

Использование для прогнозирования ремоделирования показателей тканевого доплеровского исследования (ТДИ) является сравнительно новым режимом эхокардиографического исследования, оно в настоящее время интенсивно изучается [20]. ТДИ дает возможность получить больше принципиально новой, по сравнению с данными рутинной ЭхоКГ, информации о механике работы ЛЖ. Прежде всего, ТДИ позволяет количественно оценить его локальную сократимость — важнейший эхокардиографический показатель, когда речь идет о пациенте с ИБС. Вполне закономерно, что возможности применения данных ТДИ при ИБС вызывают большой интерес.

Принципы получения сигнала при ТДИ. Принцип ТДИ аналогичен принципу доплеровского исследования кровотока и основан на изменении частоты доплеровского сигнала при отражении от движущегося объекта. Частота отраженного сигнала при этом прямо пропорциональна скорости движения объекта. Доплеровский сигнал, отражающийся от движущихся сегментов миокарда, характеризуется низкой частотой (скорость движения миокарда мала — 5–20 см/с) и высокой амплитудой. Отраженный доплеровский сигнал, получаемый при исследовании кровотока, имеет противоположные характеристики.

Когда требуется получить скорость движения миокарда и убрать сигналы кровотока, применяют соответствующие настройки ультразвукового прибора: частотный фильтр отсекает высокочастотные сигналы,

а повышение порога усиления отраженного сигнала приводит к «исчезновению» сигналов с низкой амплитудой. Как правило, при ТДИ ЛЖ оценивается так называемая «продольная» функция его сегментов ЛЖ, то есть скорости их движения вдоль вертикальной оси сердца, от основания к верхушке. Поэтому для проведения ТДИ получают верхушечные эхокардиографические позиции — четырехкамерную, двухкамерную и продольную. В этих сечениях плоскости сканирования ортогональны, что дает возможность визуализировать все стенки ЛЖ. Аналогично доплеровским режимам исследования кровотока при ТДИ используют импульсный, цветовой и цветовой М-режимы.

В цветовом и цветовой М-режимах ТДИ используется обычное цветовое кодирование — движение к датчику обозначается красным цветом, от датчика — синим. Цветовая информация накладывается на двухмерное изображение, отражая направление и скорость движения миокарда. Цветовые режимы в основном дают качественную информацию о локальной сократимости.

В импульсном режиме ТДИ создается график скорости движения исследуемого сегмента миокарда ЛЖ, для чего контрольный объем устанавливается в его центр. Данные графики для различных сегментов можно получить как в режиме реального времени, так и off-line — при постпроцессинге записанных видеопетель цветовой ТДИ. Это дает возможность не тратить много времени на сохранение изображений непосредственно при обследовании пациента, что может быть существенно — например, при стресс-эхокардиографии. На кривой время-скорость, получаемой при исследовании продольной функции в импульсном режиме, выделяют три основных пика: 1) большая по амплитуде систолическая волна, соответствующая фазе изгнания (ее обозначают S_m или S'). 2) ранний диастолический пик (E_m , E'); 3) поздний диастолический пик (A_m , A') — два последних названы по аналогии с привычным обозначением соответствующих фаз транзитрального кровотока. Помимо основных пиков, при хорошем качестве сигнала могут регистрироваться одно-двухфазные волны в период изоволюметрического сокращения (IVC) и изоволюметрического расслабления (IVR). Как оказалось, анализ изоволюметрических пиков скорости имеет существенное клиническое значение при ИБС — эти вопросы обсуждаются ниже. Наименее изучено значение низкоамплитудных пиков, иногда регистрируемых в фазу диастаза (закрепленного буквенного обозначения они не имеют). Считается, что они характеризуют эластические свойства миокарда и могут играть роль в оценке диастолической функции.

Кривая «время-скорость» позволяет оценить множество количественных скоростных и временных показателей. Поскольку целью ТДИ является, в первую очередь, количественный анализ сегментарной функции ЛЖ, информация, получаемая в импульсном режиме ТДИ, наиболее ценна.

Причины измерения продольных скоростей движения миокарда. Миокард ЛЖ преимущественно со-

стоит из продольно и циркулярно ориентированных волокон. Продольные волокна идут от верхушки до фиброзного атриовентрикулярного кольца и в основном находятся в субэндокардиальном и субэпикардиальном слоях свободной стенки и папиллярных мышц ЛЖ, а в межжелудочковой перегородке они отсутствуют. Циркулярные (концентрические) волокна в основном составляют срединный слой миокарда и в большом количестве присутствуют в межжелудочковой перегородке.

Соответственно, процесс сокращения и расслабления ЛЖ можно условно «подразделить» на следующие компоненты:

1) радиальный — сближение и удаление стенок относительно вертикальной оси за счет сокращения и расслабления концентрических волокон;

2) продольный — приближение и удаление основания от верхушки за счет укорочения и удлинения продольных волокон.

Также следует учесть, в процессе сердечного цикла возникает еще 2 вида движений самого сердца: ротационное (вращение сердца вокруг вертикальной оси) и трансляционное (приближение и удаление от грудной стенки).

В настоящее время в основном оценивают продольный компонент движения сегментов. Это объясняется следующим образом. Во-первых, точность оценки радиального движения страдает из-за ротационного и трансляционного движений сердца. В то же время, при оценке продольной функции из верхушечных позиций, движение сегментов ЛЖ практически параллельно ультразвуковому лучу, что уменьшает вероятность ошибки. Во-вторых, при ишемии и гипертрофии в первую очередь нарушается функция субэндокардиальных волокон, которые являются продольными.

Градиент скорости между стенками ЛЖ. Нормальные скорости движения различных сегментов ЛЖ неодинаковы. Систолические скорости минимальны в передней части межжелудочковой перегородки и максимальны в боковой и задней стенках; в раннюю диастолу (пик E_m) наименьшие скорости также регистрируются в переднеперегородочных сегментах, а наибольшие — в заднебоковых. Это соотношение справедливо как для базальных, так и для срединных отделов ЛЖ. Объясняется это преобладанием продольно расположенных саркомеров в задней и боковой стенках ЛЖ. Эти стенки вносят основной вклад в продольное систолическое укорочение ЛЖ; они же играют основную роль в активном расслаблении (ранняя диастола). Поздние диастолические пики скорости (A_m) более вариабельны, так как связаны с пассивным удлинением ЛЖ после предсердной систолы, и им придают меньшее значение.

Кроме градиента «по горизонтали», существует различие нормальных скоростей ЛЖ от основания к верхушке. Поскольку верхушка работающего сердца относительно неподвижна, в нормальном ЛЖ наблюдается снижение скоростей движения сегментов одной и той же стенки по направлению от основания к «неподвижной» верхушке за счет уменьшения подтягивания со-

стороны нижележащего миокарда. Сама верхушка практически не совершает продольного движения. В то же время, скорости ее движения в других плоскостях, образующих большой угол с продольно направленным ультразвуковым лучом, очень малы и плохо воспроизводимы. В связи с этим скорости верхушечных сегментов при ТДИ обычно не оцениваются.

Диагностика ишемии с помощью ТДИ. При традиционной двухмерной эхокардиографии, а также при визуальном анализе данных стресс-эхокардиографии, ишемия диагностируется по наличию локальных расстройств сократимости ЛЖ. При ишемии снижается систолическая экскурсия и степень систолического утолщения сегмента, а также может наблюдаться более позднее начало его сокращения. По аналогии с этим можно предположить, что в ишемизированном сегменте при ТДИ будет наблюдаться снижение систолической скорости, степени деформации и скорости деформации.

Действительно, снижение систолической скорости фазы изгнания (S_m) — наиболее широко используемый критерий регионарной сократительной дисфункции в инфарктированных сегментах и при ишемии, индуцированной во время стресс-эхокардиографии. При стресс-эхокардиографии с добутамином в сегментах, снабжаемых пораженной артерией, не наблюдается адекватного нарастания скорости S_m . По данным W.E.Katz et al., в большинстве таких сегментов она оказывается ниже 5,5 см/с.

Хотя значение снижения величины S_m для диагностики ишемии отмечено во многих работах, ряд исследований показал, что этот показатель нельзя признать вполне надежным. Во-первых, снижение скорости сегмента, как уже обсуждалось, может объясняться не его ишемией, а уменьшением подтягивания со стороны нижележащих ишемизированных сегментов. Например, в работе S.Urheim et al., после окклюзии передней межжелудочковой артерии у собак, наблюдалось снижение скорости не только верхушечных сегментов, снабжаемых указанной артерией, но и вышележащих базальных сегментов, не подвергавшихся ишемии. В результате, по данным исследования MYDISE, показатель S_m имел относительно невысокие чувствительность (63–69%) и специфичность (60–70%) в диагностике ИБС при стресс-эхокардиографии. В связи с этим было предложено использовать для диагностики ишемии, наряду с величиной S_m , другие параметры. В частности, оказалось, что высокую диагностическую ценность в отношении ишемии имеет пик изоволюметрического сокращения IVC. В норме он двухфазный с преобладающим положительным компонентом. При ишемии IVC становится отрицательным, что отражает раннее систолическое удлинение сегмента — проявление тяжелой ишемии. Другим изучаемым в этом плане параметром является постсистолическое укорочение (PSS). Так называют положительный пик, регистрируемый в период изоволюметрического расслабления. Он может присутствовать и в норме, но проявлением ишемии он считается только если значительно выражен, особенно если сочетается с отрицательным пиком IVC.

Интересно влияние ишемии на регионарную диастолическую функцию ЛЖ. Нарушение расслабления сегмента проявляется снижением ранней диастолической скорости E_m , что закономерно, и отражает нарушение активного расслабления. Уменьшение E_m регистрируется уже через 5 с после экспериментальной окклюзии коронарной артерии.

Диагностика жизнеспособного миокарда с помощью ТДИ. Описанные тканевые доплеровские параметры также используют и при выявлении жизнеспособного миокарда у больного ИБС. Как известно, доказательством жизнеспособности при стресс-эхокардиографии с добутамином служит выявление так называемого «сократительного резерва», то есть улучшения функции диссинергичного сегмента ЛЖ на фоне инотропной стимуляции. Применение ТДИ позволяет охарактеризовать сократительный резерв количественно. Действительно, в жизнеспособных участках в зоне инфаркта на фоне введения добутина S_m больше, а отношение $Q_{ЭКГ}-S_m$ /длительность периода изгнания, обратно пропорциональное локальной сократимости — меньше, чем в нежизнеспособных.

Помимо использования в комбинации со стресс-эхокардиографией, делаются попытки использования ТДИ и для диагностики жизнеспособного миокарда по эхокардиографии покоя — с этой целью применяют анализ изоволюметрических фаз. Таким образом, ТДИ может выявлять жизнеспособность без индукции стресса и неинвазивно, что, конечно, весьма перспективно. Было выявлено, что наличие постсистолического укорочения в сегментах, относящихся к зоне инфаркта, позволяет предсказать восстановление их функции после реваскуляризации. Помимо постсистолического укорочения, для диагностики жизнеспособного миокарда исследуют пик изоволюметрического сокращения (IVC). Наличие положительного пика IVC в зоне повреждения у пациента, недавно перенесшего инфаркт миокарда, может указывать на наличие жизнеспособного миокарда, что подтверждалось при исследовании функции ЛЖ в динамике после реваскуляризации.

Несмотря на высокий диагностический потенциал ТДИ и ее доступность в большинстве современных ультразвуковых приборов, более широкое использование методики сдерживается трудоемкостью выполнения исследования, вариабельностью показателей нормы в зависимости от изучаемой анатомической области и возраста пациента, большой зависимостью результатов измерения от угла между ультразвуковым лучом и осью сегмента. С другой стороны, ряд присущих методике ТДИ уникальных достоинств заставляет активно изучать вопрос о ее диагностическом значении у больных ИБС, в том числе, перенесших ОИМ. С учетом обсуждавшегося влияния жизнеспособного миокарда на прогноз ремоделирования, представляется очень перспективной возможность использования данной методики при оценке прогноза постинфарктных больных, тем более что такая оценка может быть проведена в рамках стандартного эхокардиографического исследования.

Литература

1. *Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N.* On Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications p. a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – V. 35 – p. 569–582.
2. *De Kam P.J., Nicolosi G. L., Voors A.A. et al.* Prediction of 6 months left ventricular dilatation after myocardial infarction in relation to cardiac morbidity and mortality. Application of a new dilatation model to GISSI-3 data. // *Eur. Heart J.* – 2002. – V. 23. – p. 536–542.
3. *Roe M.T., Ohman E.M., Maas A.C.P. et al.* Shifting the open artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – V. 37. – p. 9–18.
4. *Шальнев В.И.* Влияние системной тромболитической терапии на сократительную функцию левого желудочка и толерантность к физической нагрузке у пациентов с острым инфарктом миокарда // *Терапевтический архив.* – 1996. – № 5. – с. 55–56.
5. *Lincoff A.M., Topol E.J.* Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // *Circulation.* – 1993. – V. 88. – p. 1361–1374.
6. *Ganz W., Buchbinder N., Marcus H, et al.* Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. // *Am. Heart J.* – 1981. – V. 101. – p. 4–13.
7. *Maroko P.R., Kjekshus J.K., Sobel B.E. et al.* Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. // *Circulation.* – 1971. – V. 43. – p. 67–82.
8. *Desmet W.J., Mesotten L.V., Maes A.F. et al.* Relation between different methods for analysing ST segment deviation and infarct size as assessed by positron emission tomography. // *Heart.* – 2004. – V. 90. – p. 887–892.
9. *Christenson R.H., Ohman E.M., Topol E.J. et al.* Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables. // *Circulation.* – 1997. – V. 96. – p. 1776–1782.
10. *Tanasijevic M.J., Cannon P.C., Wybenga D.R. et al.* Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin-I assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A. // *Am. Heart J.* – 1997. – V. 134. – p. 622–630.
11. *Rezkalla S.H., Kloner R.A.* No-reflow phenomenon. // *Circulation.* – 2002. – V. 105. – p. 656–662.
12. *Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. и др.* Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция // *Кардиология.* – 2002. – №10. – с.88–95.
13. *Pfeffer M., Braunwald E.* Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. // *Circulation.* – 1990. – V. 81. – p. 1161–1172.
14. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др.* Магнитнорезонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью // *Кардиология.* – 1996. – № 4. – с.15–22.
15. *Sutton M.G., Sharpe N.* Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. // *Circulation.* – 2000. – V. 101. – p. 2981–2988.
16. *Assmann P.E., Aengevaeren W.R., Tijssen J.G. et al.* Early identification of patients at risk for significant left ventricular dilation one year after myocardial infarction. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1995. – V. 8. – p. 175–184.
17. *Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Акчурун Р.С. и др.* Жизнеспособный миокард: сравнительная оценка хирургического и медикаментозного методов лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. // *Терапевтический архив.* – 2002. – № 2. – с. 60–64.
18. *White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al.* Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from endomyocardial infarction. // *Circulation.* – 1987. – V. 76. – p. 44–51.
19. *Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al.* Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. // *Eur. Heart J.* – 2006. – V. 27. – p. 65–75.
20. *Mundigler G., Zehetgruber M.* Tissue Doppler imaging: myocardial velocities and strain – are there clinical applications? // *J. Clin. Basic. Cardiol.* – 2002. – V. 5. – p. 125–132.