

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПО ДАННЫМ КОНТРАСТНОЙ МРТ С ОСОБЕННОСТЯМИ КОРОНАРНОГО ПОРАЖЕНИЯ И ВРЕМЕНЕМ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Тереничева М.А.<sup>1</sup>, Шахнович Р.М.<sup>1</sup>, Стукалова О.В.<sup>1</sup>, Буторова Е.А.<sup>1</sup>, Терновой С.К.<sup>1,2</sup>

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь характеристик острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (размер инфаркта, микрососудистая обструкция) по данным контрастной МРТ сердца с особенностями коронарного поражения и временем чрескожного коронарного вмешательства.

**Материалы и методы.** В исследование включено 52 человека с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (пST), поступившие в стационар в первые 48 ч. от начала заболевания, которым проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ). На 3-7-е сутки всем больным была выполнена МРТ сердца с контрастированием. На изображениях с отсроченным контрастированием оценивались размер инфаркта, наличие и размер участков микрососудистой обструкции (МСО).

**Результаты исследования.** Пациенты были разделены на две группы в зависимости от медианы проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства:  $\geq 3$  ч от появления симптомов и  $< 3$  ч. В обеих группах фракция выброса (ФВ) по данным МРТ достоверно не отличалась ( $49,0 \pm 11,0\%$ , в группе, где пЧКВ проводилось  $\geq 3$  ч от начала симптомов,  $45,7 \pm 10,5\%$  в группе, где реваскуляризация проводилась  $< 3$  ч от начала симптомов,  $p=0,2$ ). Размер инфаркта, по данным МРТ, был достоверно больше в группе поздней реваскуляризации и составлял  $18,1 \pm 1,7\%$  от массы ЛЖ по сравнению с группой с более ранней реваскуляризации –  $10,9 \pm 1,9\%$  ( $p=0,009$ ). Размер зоны микрососудистой обструкции (МСО) также был больше в группе более позднего проведения пЧКВ ( $2,6 \pm 0,64\%$  против  $0,03 \pm 0,3\%$  в группе с реперфузией  $< 3$  ч от начала симптомов,  $p=0,027$ ).

При корреляционном анализе была выявлена достоверная прямая связь между размером ИМ и временем от развития болевого синдрома до проведения пЧКВ ( $R 0,381$ ,  $p=0,006$ ). Поражение передней нисходящей артерии (ПНА) ассоциировалось с увеличением размера ИМ ( $p=0,02$ ), риском развития МСО (ОШ 2,9; 95% ДИ: 0,83-10,0,  $p=0,03$ ). Полная окклюзия инфаркт-связанной артерии (ИСА) по данным коронарной ангиографии (КАГ) ассоциировалась с большим размером ИМ ( $16,97 \pm 3,3$  vs  $12,05 \pm 1,4$ ,  $p=0,02$ ). Степень проходимости ИСА по данным исходной КАГ достоверно не влияла на размер МСО ( $p=0,7$ ).

**Заключение.** Пролонгированное время проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства от момента начала симптомов ( $> 3$ ч), передняя локализация поражения, достоверно ассоциировались с увеличением размера инфаркта миокарда, риском развития микрососудистой обструкции. Если по данным исходной КАГ инфаркт-связанная артерия была проходима, размер ИМ по данным МРТ был достоверно меньше по сравнению с ИМ окклюзированной артерии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, МРТ сердца с контрастированием, размер инфаркта, микрососудистая обструкция.

Контактный автор: Тереничева М.А., e-mail: starcad@bk.ru

*Для цитирования:* Тереничева М.А., Шахнович Р.М., Стукалова О.В., Буторова Е.А., Терновой С.К. Взаимосвязь структурных изменений миокарда у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным контрастной МРТ с особенностями коронарного поражения и временем реперфузионной терапии. REJR 2021; 11(1):114-124. DOI:10.21569/2222-7415-2021-11-1-114-124.

Статья получена: 27.02.21

Статья принята: 01.04.21

1 – Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, г. Москва, Россия.  
2 – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

# THE RELATIONSHIP OF STRUCTURAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION ACCORDING TO CONTRAST MRI DATA WITH THE FEATURES OF CORONARY LESION AND THE TIME OF REPERFUSION THERAPY

Terenicheva M.A.<sup>1</sup>, Shakhnovich R.M.<sup>1</sup>, Stukalova O.V.<sup>1</sup>, Butorova E.A.<sup>1</sup>,  
Ternovoy S.K.<sup>1,2</sup>

**Purpose.** To study the relationship between the characteristics of acute myocardial infarction and ST-segment elevation (infarction size, microvascular obstruction) according to contrast cardiac MRI data with the features of coronary lesion and the time of percutaneous coronary intervention.

**Methods.** The study included 52 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (MI) who were admitted to the hospital in the first 48 hours after the onset of the disease and underwent primary percutaneous coronary intervention (pPCI). On Days 3-7 contrast-enhanced cardiac MRI was done. Tissue analysis of scans was performed evaluating infarct size, presence and size of microvascular obstruction (MVO).

**Results.** Patients were divided into 2 groups separated by the median time to reperfusion treatment (3 hours). There were no significant differences between groups in MRI-measured ejection fraction (EF) (in the group with later pPCI >3 hours of symptom onset EF was  $49.0 \pm 11.0\%$ , and in the comparison group –  $45.7 \pm 10.5\%$ ,  $p=0,2$ ). MRI-measured infarct size was significantly higher in the group where pPCI was done >3 hours of symptom onset:  $18.1 \pm 1.7\%$  of the left ventricular mass, compared to the early reperfusion group –  $10.9 \pm 1.9\%$  ( $p=0.009$ ). MVO magnitude was also higher in the later pPCI group ( $2.6 \pm 0.64\%$  vs  $0.03 \pm 0.3\%$  in the comparator group), ( $p<0,027$ ). Correlation analysis also revealed a reliable relationship between infarct size and time to reperfusion ( $R 0.381$ ,  $p=0.006$ ). LAD lesions were associated with higher infarct size values ( $p=0.02$ ) and higher risk of MVO (odds ratio 2.9, CI 0.83-10.0,  $p=0.03$ ).

Complete occlusion of infarct-related artery (IRA) was associated with higher infarct size ( $16,97 \pm 3.3$  vs  $12.05 \pm 1.4$ ,  $p=0.02$ ). There was no reliable correlations between IRA patency and MVO magnitude ( $p=0.7$ ).

**Conclusions.** In this study timing primary percutaneous coronary intervention, in groups of below and more than 3 hours after symptom onset, had no significant impact on ejection fraction, as determined by MRI. However, primary percutaneous coronary intervention timing exceeding 3 hours significantly influenced infarct size, the occurrence and magnitude of microvascular obstruction. LAD being the infarct-related artery was associated with larger infarct size, higher risks of microvascular obstruction development. The absence of complete occlusion of the infarct-related artery was associated with a smaller myocardial infarction size according to MRI data.

**Keywords:** acute myocardial infarction with ST-segment elevation, contrast cardiac MRI, infarct size, microvascular obstruction.

Corresponding author: Terenicheva M.A., e-mail: [starcad@bk.ru](mailto:starcad@bk.ru)

*For citation: Terenicheva M.A., Shakhnovich R.M., Stukalova O.V., Butorova E.A., Ternovoy S.K. The relationship of structural changes of the myocardium in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation according to contrast MRI data with the features of coronary lesion and the time of reperfusion therapy. REJR 2021; 11(1):114-124. DOI:10.21569/2222-7415-2021-11-1-114-124.*

Received: 27.02.21

Accepted: 01.04.21

1 – National Medical Research Center of Cardiology.  
2 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Moscow, Russia.

**Н**есмотря на значительные успехи последних десятилетий в лечении инфаркта миокарда и заметное улучшение прогноза после инфаркта миокарда (ИМ), смертность остается высокой и сохраняется на уровне 7,3 % в течение первого года [1]. Благодаря развитию метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, обнаружен ряд структурных МР-характеристик инфаркта, позволяющих провести точную оценку прогноза больных [2].

К основным МР-предикторам неблагоприятного прогноза у больных с острым ИМ относят размер инфаркта, наличие и размер участков микрососудистой обструкции (МСО) (табл. 1). Эти параметры влияют на показатели смертности от всех причин и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) [3].

В настоящее время основным методом лечения ОИМ с подъемом сегмента ST (пСТ) является реваскуляризация миокарда, главным образом посредством первичного чрескожного вмешательства (пЧКВ) [4]. Влияние особенностей коронарной анатомии и пЧКВ на развитие МСО и размер ИМ недостаточно изучено.

#### **Цель исследования.**

Изучение взаимосвязи характеристик острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (размер инфаркта, микрососудистая обструкция) по данным МРТ сердца с контрастированием с особенностями коронарной анатомии и чрескожного коронарного вмешательства.

#### **Методы.**

В исследование были включены 52 больных с первым острым ИМпСТ не позднее 48 ч от начала заболевания. Для диагностики острого ИМпСТ использованы ЭКГ критерии, приведенные в четвертом универсальном определении ИМ [4].

Всем больным в экстренном порядке проводилась КАГ и пЧКВ на инфаркт-связанной коронарной артерии. Оценивались сроки от момента начала болевого синдрома до проведения реперфузионной терапии, какая артерия является инфаркт-связанной, ее проходимость. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию согласно актуальным рекомендациям по ОКС с подъемом сегмента ST [5].

На 3-7-е сутки выполнялась МРТ сердца с контрастированием на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto).

Бесконтрастная часть включала:

– кино-МРТ в стандартных проекциях (2- и 4-камерная длинные оси, короткая ось ЛЖ) с оценкой КДОЛЖ, КСО ЛЖ, ФВЛЖ, оценкой нарушений локальной сократимости в 17 сег-

ментах ЛЖ;

– Т2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки отека миокарда (повышение ИС более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом).

Для проведения контрастной части использовался гадолиний-содержащий контрастный препарат (гадобутрол, компания Байер) в дозе 0,15 ммоль/кг веса больного.

Контрастная часть включала:

– раннее контрастирование (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата);

– отсроченное контрастирование (через 10 – 20 минут после внутривенного введения контрастного препарата).

Участки, накопившие контрастный препарат, расценивались как зоны острого или хронического повреждения миокарда (в зависимости от наличия отека по данным Т2-взвешенных изображений). Зоны сниженной интенсивности МР-сигнала, расположенные внутри области, накопившей контрастный препарат, расценивались как МСО. Для проведения тканевого анализа изображений использовалась программа CVI-42 (circle cardiovascular imaging). Оценивались размер ИМ, МСО, ФВЛЖ. На основе анализа интенсивности МР-сигнала в зоне повреждения доля некроза определялась как зона с интенсивностью сигнала более 5 стандартных отклонений в сравнении с неповрежденным миокардом.

#### **Статистический анализ.**

Статистический анализ данных проводился с использованием программы SPSS-statistics 26. Полученные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для определения зависимости между количественными переменными, имевшими нормальное распределение, и бинарными переменными использовался t-критерий Стьюдента. Для анализа зависимости между количественными переменными и проводился анализ методом парной линейной регрессии. Для анализа номинальных переменных использовались критерий хи-квадрат Пирсона, критерий Фишера, ОШ. Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия признавались при  $p < 0,05$ .

Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ кардиологии. Всеми исследуемыми пациентами было самостоятельно подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Результаты.**

Средний возраст больных, включенных в

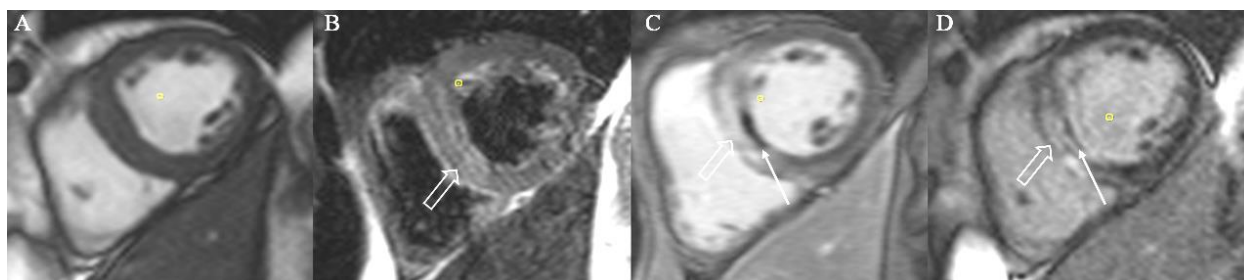


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. МРТ сердца с контрастированием.**

Больной с ОИМ с подъемом сегмента ST, 5-е сутки от начала заболевания, все изображения по короткой оси ЛЖ. А – кино МРТ В – T2ВИ. Стрелкой указана зона отека миокарда. С – раннее контрастирование. Толстой стрелкой отмечена зона ОИМ, тонкой – зона МСО. D – отсроченное контрастирование. Толстой стрелкой отмечена зона ОИМ, тонкой – зона МСО..

**Fig. 1. MRI with contrast enhancement.**

Patient with ST-elevation AMI, day 5 from the onset of symptoms. All images – short axis of LV. A – cine MRI. B – T2-weighted imaging. Arrow indicates the zone of myocardial oedema. C – early gadolinium enhancement. The thick arrow indicates acute myocardial infarction zone, the thin arrow indicates zone of MVO. D – late gadolinium enhancement. The thick arrow indicates acute myocardial infarction zone, the thin arrow indicates zone of MVO.

**Таблица №1. Характеристика группы.**

Мужской пол, n (%)	44 (84,62)	
Средний возраст	59,09 ± 7,70 лет	
Активные курильщики, n (%)	34 (65,38)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (77)	
Ожирение (ИМТ >30кг\м <sup>2</sup> ), n (%)	22 (42)	
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	0	
Отягощенный семейный анамнез (ИБС у родственников 1-й линии: мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет), n (%)	2 (3,85)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	26 (50)	
Стабильная стенокардия в анамнезе, n (%)	7 (13,46)	
Стенокардия в течение 1 месяца до ОИМ, n (%)	10 (19,23)	
Отсутствие анамнеза ИБС, n (%)	38 (73,08)	
Медиана времени от начала заболевания до пЧКВ	3 ч	
Догоспитальная тромболитическая терапия, n (%)	1 (1,9)	
ИСА	ПНА, n (%)	28 (53,82)
	ПКА, n (%)	15 (30)
	ОА, n (%)	3 (7)
Состояние ИСА	Полная окклюзия (%)	19 (38)
	Проходимая ИСА (%)	32 (62)
ФВ >40%, n (%)	49 (96)	
Госпитальная смертность, n (%)	1 (1,9)	
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство, ИСА – инфаркт-связанная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ФВ – фракция выброса.		

**Таблица №2. Взаимосвязь размеров инфаркта и микрососудистой обструкции и времени проведения первичного чрескожного вмешательства.**

Показатель	Время от начала болевого синдрома до проведения пЧКВ				p
	≥ 3ч		< 3ч		
	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
<b>Размер ИМ</b>	18.1±1.7	14.7 – 21.6	10.9±1.9	6.9 – 14.9	0.009
<b>Размер МСО</b>	2,6±0.64	1.25 – 3.9	0.93±0.3	0.31 – *61.56	0.027

Примечание: пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда, МСО – микрососудистая обструкция

**Таблица №3. Взаимосвязь размера инфаркта миокарда и инфаркт-связанной артерии.**

Показатель	Локализация поражения				p
	ПНА		ПКА+ОА		
	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
<b>Размер ИМ</b>	16.97±3.3	9.74 – 24.2	12.05±1.4	8.8 – 15.2	0.02
<b>Размер МСО</b>	2.05±0.54	2.06 – 5.0	1.81±0.67	0.59 – 3.3	0.7

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ИМ – инфаркт миокарда, МСО – микрососудистая обструкция

Больной с ОИМ с подъемом сегмента ST, 5-е сутки от начала заболевания, все изображения по короткой оси ЛЖ.

А – кино МРТ

В – Т2ВИ. Стрелкой указана зона отека миокарда.

С – раннее контрастирование. Толстой стрелкой отмечена зона ОИМ, тонкой – зона МСО. D – отсроченное контрастирование. Толстой стрелкой отмечена зона ОИМ, тонкой – зона МСО. мужчины составили 85%. У всех больных реперфузионная терапия осуществлялась посредством пЧКВ. Медиана времени проведения пЧКВ от начала симптомов составляла 3 ч. Характеристика группы представлена в таблице 1.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от медианы проведения реперфузионной терапии (3ч). В первую группу входили пациенты, у которых пЧКВ было проведено ≥3ч от начала симптомов, во вторую – пациенты, у которых ревазуляризация осуществлялась <3ч от начала симптомов. В обеих группах ФВ по данным МРТ достоверно не отличалась (49,0 ± 11,0%, в группе, где пЧКВ проводилось

≥3ч от начала симптомов, 45,7 ± 10,5% в группе более ранней ревазуляризации, p=0,2). Размер инфаркта, по данным МРТ, был достоверно больше в группе, где пЧКВ выполнялось ≥3ч от начала симптомов, и составил 18.1 ± 1.7% от массы ЛЖ по сравнению с группой с более ранней ревазуляризации (10.9 ± 1.9%, p=0,009). Размер МСО также был больше в группе более позднего проведения пЧКВ (2.6 ± 0.64% vs 0.03 ± 0.3% в группе ранней ревазуляризации, p=0,027) (табл. 2).

При анализе взаимосвязи размера ИМ и инфаркт-связанной артерии поражение ПНА по сравнению с правой коронарной артерией (ПКА) и огибающей артерией (ОА) ассоциировалось с увеличением размера ИМ, p=0,02 (табл. 3).

Однако, независимо от времени ревазуляризации, размер ИМ был меньше в подгруппе, где ангиографически состояние ИСА расценивалось как неполная окклюзия. В оцениваемой группе у 18 человек (38%) отмечалось отсутствие полной окклюзии ИСА по данным КАГ и только у 7 из них (43%) отмечались признаки спонтанной реперфузии на ЭКГ (снижение эле-

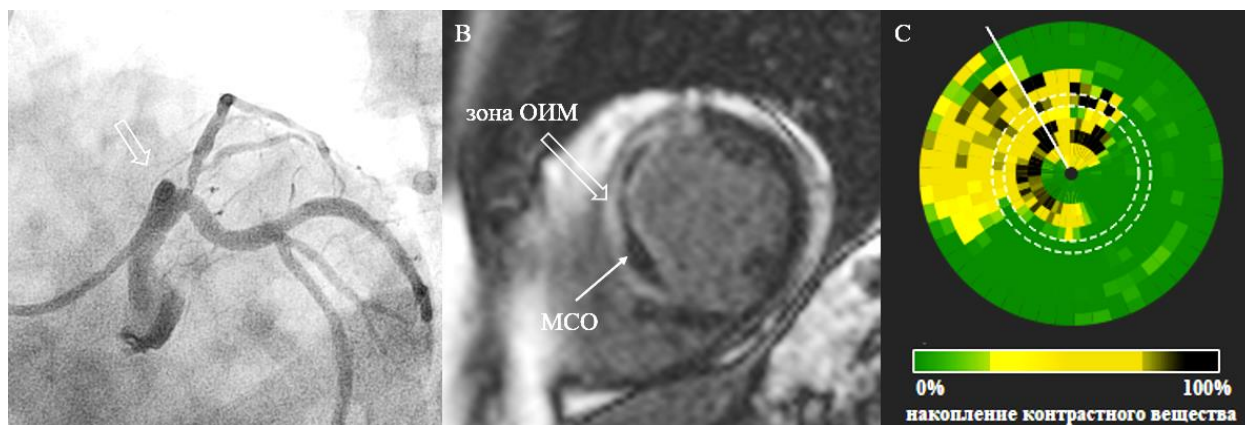


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. Пациент К., 56 лет.**

Тромботическая окклюзия ПНА в проксимальном сегменте, первичное коронарное вмешательство через 145 мин от начала заболевания. А – исходная ангиограмма больного К. Тромботическая окклюзия ПНА (стрелка). В – МРТ, короткая ось ЛЖ, отсроченное контрастирование. Зоны ОИМ (широкая стрелка) и МСО (узкая стрелка). С – диаграмма, отражающая трансмуральное распространение некроза миокарда по степени накопления препарата гадолиния (0-100%).

**Fig. 2. Patient K., 56 years old.**

Thrombotic occlusion of the LAD in the proximal segment, pPCI 145 minutes after the onset of the disease. A - initial angiogram of patient K. The arrow indicates thrombotic occlusion of the LAD. B - MRI, LV short axis, delayed contrast enhancement. The arrows indicate the AMI and MVO zones. C - diagram showing the transmural spread of myocardial necrosis according to the degree of accumulation of gadolinium (0-100%).

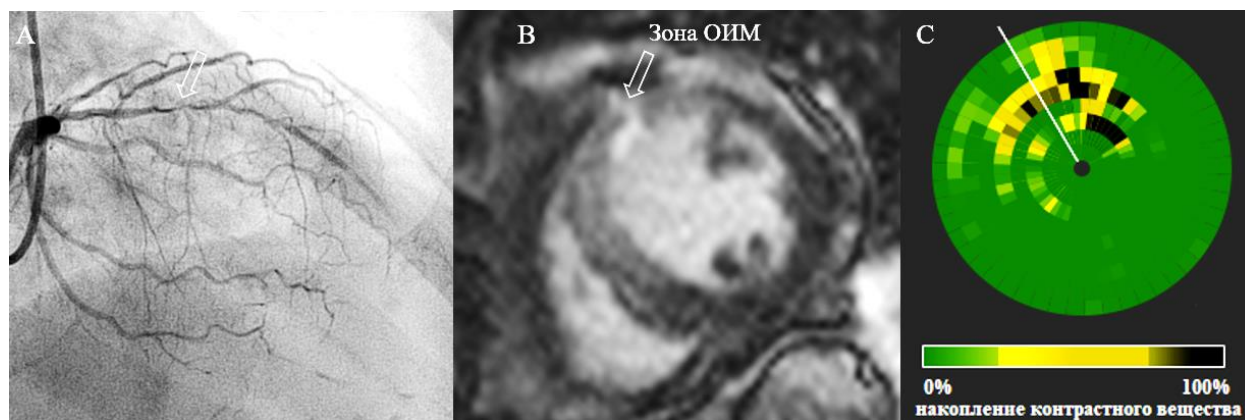


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. Пациентка А., 80 лет.**

Субтотальный стеноз ПНА в среднем сегменте с признаками пристеночного тромбоза. Вмешательство через 80 мин от начала заболевания. А – исходная ангиограмма пациентки А. Субтотальный стеноз в среднем сегменте ПНА (стрелка). В – МРТ, короткая ось ЛЖ, отсроченное контрастирование. Зона ОИМ (стрелка). С – диаграмма, отражающая трансмуральное распространение некроза миокарда по степени накопления препарата гадолиния (0-100%).

**Fig. 3. Patient A., 80 years old.**

Critical stenosis of the LAD in the medium segment, pPCI 80 minutes after the onset of the disease. A - initial angiogram of patient K. The arrow indicates critical stenosis of the LAD. B - MRI, LV short axis, delayed contrast enhancement. The arrows indicate the AMI zone. C - diagram showing the transmural spread of myocardial necrosis according to the degree of accumulation of gadolinium (0-100%).

вазии сегмента ST ≥50% от исходных).

На рисунках 2 и 3 приведены примеры МР-изображений зоны поражения при остром инфаркте миокарда у больных с различной степенью окклюзии ИСА. При неполной окклюзии (рис. 3) размер зоны ИМ был меньше, признаков МСО не отмечалось.

Полная окклюзия ИСА по данным КАГ отмечалась у 38% исследуемых и ассоциировалась с большим размером ИМ (16,97±3.3 vs 12.05±1.4, p=0.02). Однако, степень проходимости ИСА при первичном контрастировании достоверно не влияло на размер МСО, p=0.7 (табл. 4).

данным МРТ с контрастированием относятся размер ИМ, отек миокарда, МСО, интрамиокардиальное кровоизлияние, гетерогенная зона [2]. В нашем исследовании изучались взаимосвязи особенностей реперфузионной терапии с размером ИМ и формированием МСО.

Размер инфаркта определяется как объем либо масса зоны острого очагового повреждения, а в последующем фиброза, накапливающая контрастное вещество [6]. В основе метода лежит особенность распределения гадолиний-содержащего контрастного вещества в тканях, который может проникать только в клетки, целостность мембраны которых нарушена, таким

**Таблица №4. Взаимосвязь состояния ИСА и размера ИМ и величины МСО.**

Показатель	Проходимость ИСА				p
	Полная окклюзия КА		Проходимая КА		
	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
<b>Размер ИМ</b>	17.9±1.73	14.4 – 21.5	11.5±1.9	7,56 – 15.5	0.02
<b>Размер МСО</b>	2.5±0.5	1.45 – 3.54	1.0±0.7	0.45 – 2.6	0.1

Примечание: ИСА – инфаркт-связанная артерия, КА – коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, МСО – микрососудистая обструкция.

При проведении парной линейной регрессии была установлена значимая корреляционная связь между размером ИМ и временем от начала болевого синдрома до проведения реперфузионной терапии (R 0.381, p=0.006). Значимой корреляционной связи между размером МСО и временем от начала болевого синдрома до лечения выявлено не было, p=0,5.

При сравнении частоты развития МСО в зависимости от локализации ИМ были получены статистически значимые различия при поражении ПНА (p=0,03). Шансы развития МСО увеличивались при инфаркт-связанной ПНА в 2,9 раза (95% ДИ: 0.83 – 10.0). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы (V = 0,26).

**Обсуждение.**

В последние годы активно развивается методика МРТ сердца, которая может использоваться не только для дифференциальной диагностики острого и хронического повреждения миокарда, визуализации тромбов в полостях сердца, диагностики механических осложнений ОИМ и т.д., но и как инструмент для оценки прогноза больных с ОИМ и выявления групп риска неблагоприятного течения заболевания. С помощью МРТ с отсроченным контрастированием возможно определить ряд важных характеристик ОИМ. К основным параметрам ИМ по

образом накапливаясь в зоне некроза миокарда [7]. В настоящее время МРТ с контрастированием считается наиболее точным методом оценки размера ИМ [8,9]. Размер ИМ позволяет более точно судить о повреждении миокарда по сравнению с фракцией выброса левого желудочка, изменения которой, особенно в остром периоде ИМ, могут быть обусловлены гибернацией и оглушением миокарда, а также внешними причинами (волемическим статусом, нарушениями ритма сердца и т. д.). Ранее было показано, что увеличение размера ИМ на каждые 5% приводит к увеличению числа госпитализаций по поводу СН в течение 1 года и смерти от всех причин на 20% [10], а увеличение размера фиброза >5% от массы ЛЖ связано с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от всех причин, срабатывание ИКД по поводу ЖТ\ФЖ) (ОР 4.6, 95% ДИ: 1,8-11,8, p<0,002). В то же время ФВЛЖ достоверно не влияла на развитие ЖТ\ФЖ и число срабатываний ИКД (ОР 0,1, 95% ДИ: 0,97-1,20, p<0,58) [11].

Несмотря на превосходство размера ИМ в отношении оценки прогноза больных с ОИМ, ФВЛЖ остается важным инструментом прогностической оценки, особенно при недоступности МРТ. Прогностическая точность параметра возрастает по прошествии острого периода ИМ,

когда стабилизируются компенсаторные механизмы ответа миокарда на повреждение (гибернация, оглушение, компенсаторная гиперкинезия ит.д.), которые могут привести как к завышению ФВЛЖ, так и ее занижению.

Микрососудистая обструкция представляет собой область в бассейне ИСА, где отсутствует восстановление коронарной микроциркуляции, несмотря на восстановление кровотока в ИСА [12]. МСО возникает в результате нарушения коронарной микроциркуляции в бассейне ИСА, несмотря на восстановление кровотока. Патологическими механизмами МСО являются вазоконстрикция микроциркуляторного русла, дистальная эмболизация элементами атеросклеротической бляшки, комплексами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов [13]. Механизмы вазоконстрикции в настоящее время изучены недостаточно. Одним из них может быть ишемическое повреждение эндотелия, показанное на животных моделях с ОИМпST [14]. При МРТ с контрастированием МСО – это темные «гипоинтенсивные» зоны внутри области, накопившей контрастный препарат (зоны инфаркта). Несмотря на успешную реперфузионную терапию, частота встречаемости МСО у больных с ОИМпST составляет около 50% [15]. Как само наличие МСО, так и степень ее выраженности связаны с ухудшением показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, большим размером ИМ, диффузными изменениями в ткани непораженного миокарда. МСО является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз больных с ОИМпST. Так, МСО оказался независимым предиктором смерти от всех причин и госпитализаций по поводу СН у данной категории больных. Размер МСО более 1,4% от массы ЛЖ является независимым предиктором смерти от всех причин, рецидивов ИМ и увеличения числа госпитализаций по поводу СН в течение года ( $p < 0,001$ ) [16]. Стоит отметить, что МСО является неблагоприятным прогностическим признаком даже в случае сохраненной сократительной способности миокарда (ФВЛЖ  $> 50\%$ ) [17]. По данным мета-анализа Van Kranenburg и соавт., включавшего более 1025 больных с ИМпST, МСО также оказалась независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, развития СН и повторных инфарктов в течение двух лет [18].

Самый важный фактор, влияющий на изменение размера ИМ и МСО, – время от начала симптомов до проведения реперфузионной терапии. Предиктором большой зоны некроза является сохранение элевации сегмента ST более 50% от исходного уровня после проведения пЧКВ [19]. В экспериментальных исследованиях Reimer and Jennings показали, что примерно 50% миокарда в зоне ишемии подвергается некрозу к 40-й минуте окклюзии ко-

ронарной артерии, 1/3 миокарда сохраняет жизнеспособность в течение 3 ч. [20]. Процесс распространения некроза миокарда в зоне ишемии практически завершается к 6ч после окклюзии коронарной артерии. Соответственно, после этого времени потенциал к сохранению жизнеспособности миокарда минимален или отсутствует [21]. Преимущества от проведения реперфузионной терапии в более поздние сроки, согласно "гипотезе открытой артерии" уже не связаны с увеличением жизнеспособности миокарда в бассейне окклюзированной артерии, а в большей степени направлены на замедление процессов постинфарктного ремоделирования ЛЖ [22]. Большое количество рандомизированных исследований показали значительное снижение смертности у пациентов, у которых была достигнута оптимальная реперфузия (TIMI III) в течение 90мин после начала клинических симптомов [23,24]. В связи с этим Европейское и Американское кардиологические сообщества рекомендуют проведение ЧКВ как можно раньше после первого контакта пациента с медицинским работником [5,25].

Большинство исследований расценивают пациентов с ИМпST как однородную группу, несмотря на то, что до 37% случаев на исходной КАГ ИСА проходима, и может быть представлена стенозом коронарной артерии с осложненной атеросклеротической бляшкой [26]. К настоящему времени накоплено достаточно данных в отношении того, что у пациентов с проходимой ИСА лучше прогноз заболевания [27]. Исходная проходимость ИСА на уровне TIMI 2-3 связана с меньшим размером ИМ, меньшей вероятностью развития СН и более низкой смертностью. В этом случае даже при отсутствии реваскуляризации в первые 2ч может не произойти трансмуральное распространение некроза. В нашем исследовании время проведения пЧКВ более 3ч ожидаемо приводило к увеличению как размера ИМ, так и размера МСО. Однако, независимо от времени реваскуляризации, размер ИМ был меньше в подгруппе, где ангиографически состояние ИСА расценивалось как неполная окклюзия. В оцениваемой группе у 18 человек (38%) отмечалось отсутствие полной окклюзии ИСА по данным КАГ и только у 7 из них (43%) отмечались признаки спонтанной реперфузии на ЭКГ (снижение элеваций сегмента ST  $\geq 50\%$  от исходных). Ранее, в исследовании L.A.Malek и соавт., было показано, что ИСА с сохраненным кровотоком (TIMI 2-3) на ангиограммах до ЧКВ ассоциировалась с меньшей величиной трансмурального распространения некроза. Даже спустя 6-12ч после начала симптомов трансмуральное распространение некроза (расценивалось как распространение зоны некроза  $> 75\%$  толщины миокарда по данным МРТ с контрастированием) отмеча-



лось лишь у 1/3 пациентов с исходно проходимой ИСА [28].

В предыдущих исследованиях поражение ПНА и увеличение времени реперфузионной терапии более 60 мин от начала симптомов ассоциировались с риском развития МСО [29]. В нашем исследовании наличие ИмпСТ с поражением ПНА также оказывало значимое влияние на риски развития МСО. Достоверной связи между риском развития МСО и увеличением времени до реваскуляризации выявлено не было. Это может быть связано как с небольшим размером группы, так и большим числом неполных окклюзий коронарных артерий по данным КАГ до проведения пЧКВ.

#### **Заключение.**

Пролонгированное время проведения

первичного чрескожного коронарного вмешательства от момента начала симптомов (>3ч), передняя локализация поражения, достоверно ассоциировались с увеличением размера инфаркта миокарда, риском развития микрососудистой обструкции. Если по данным исходной КАГ инфаркт-связанная артерия была проходима, размер ИМ по данным МРТ был достоверно меньше по сравнению с ИМ окклюзированной артерии.

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### **Список литературы:**

1. Doost Hosseiny A, Moloï S, Chandrasekhar J, et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart* 2016;3:e000405. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000405
2. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*. 2018; 137 (18): 1949–1964. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693
3. Stone GW, Selker HP, 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
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40 (3): 237–269. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462
5. B. Ibanez, S. James, S. Agewall 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). *European Heart Journal*. 2018; 39: Issue 2: 07: 119–177, DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
6. Bulluck H., Hammond-Haley M., Weinmann S., et al. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies: Insights From Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10 (3): 230–240. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.01.008
7. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999; 100: 1992–2002. DOI: 10.1161/01.cir.100.19.1992.
8. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):238–256. DOI:10.1016/j.jacc.2019.05.024
9. Стукалова О.В., Меладзе Н.В., Буторова Е.А., Певзнер Д.В., Терновой С.К. МР-томография сердца у пациента с изолированным инфарктом правого желудочка. *REJR*. 2018; 8 (3): 268–272. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-3-268-272.
10. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*. 2008; 94 (6): 730–736. DOI:10.1136/hrt.2007.122622
11. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (5): 408–420. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.070
12. Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res*. 1966; 19 (1): 57–62. DOI:10.1161/01.res.19.1.57
13. Abbas A, Matthews GH, Brown IW, et al. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *Br J Radiol*. 2015; 88 (1047): 20140470. DOI:10.1259/bjr.20140470
14. Schwartz BG, Kloer RA. Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 52: 873–82. DOI:10.1016/j.yjmcc.2011.06.009
15. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2019; 125 (2): 245–258. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315344
16. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (12): 1217–1226.
17. Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Eur Radiol*. 2019; 29 (5): 2369–2377. DOI:10.1007/s00330-018-5895-z
18. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7 (9): 930–939. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.05.010
19. Stensjøen, AL, Hommerstad, A, Halvorsen, S, et al. Worst lead ST deviation and resolution of ST elevation at one hour for prediction of myocardial salvage, infarct size, and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020; 00: e12784. DOI: 10.1111/anec.12784

20. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest.* 1979; 40 (6): 633-44. PMID: 449273.

21. Gerber BL. Risk area, infarct size, and the exposure of the wavefront phenomenon of myocardial necrosis in humans. *Eur Heart J.* 2007; 28 (14): 1670-2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm213. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17586810.

22. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 1; 54 (23): 2145-53. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.024. PMID: 19942086.

23. Thiele H, Kappl MJ, Linke A, et al. Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmural extent as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2007; 28 (12): 1433-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm173. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17556347.

24. Д.В. Певзнер, И.И. Староверов, А.Н. Самко, Н.С. Фролова, А.В. Мазуров, М.Я. Руда.  
Применение антагониста гликопротеина IIb-IIIa монофарама при первичной ангиопластике у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*

2010; 6: 22-26.

25. H. Jneid, D. Addison, L. Deepak et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. 21 Sep 2017 DOI: 10.1161/HCQ.000000000000032 *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2017; 10: e000032

26. Małek, Łukasz & Kłopotowski, Mariusz & Śpiewak, Mateusz & Miško, et al. Patency of the infarct-related artery and time-dependant infarct transmural extent on cardiovascular magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *Cor et Vasa.* 56. 10.1016/j.crvasa.2014.03.003.

27. Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation.* 2001; 104 (6): 636-41. DOI: 10.1161/hc3101.093701. PMID: 11489767.

28. Aggarwal S, Xie F, High R, et al. Prevalence and Predictive Value of Microvascular Flow Abnormalities after Successful Contemporary Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018; 31 (6): 674-682. DOI: 10.1016/j.echo.2018.01.009. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29525249.

**References:**

1. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart* 2016;3:e000405. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000405

2. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation.* 2018; 137 (18): 1949-1964. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693

3. Stone GW, Selker HP, 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

4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40 (3): 237-269. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462

5. B. Ibanez, S. James, S. Agewall 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). *European Heart Journal.* 2018; 39: Issue 2: 07: 119-177, DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393

6. Bulluck H., Hammond-Haley M., Weinmann S., et al. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies: Insights From Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10 (3): 230-240. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.01.008

7. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age,

and contractile function. *Circulation.* 1999; 100: 1992-2002. DOI: 10.1161/01.cir.100.19.1992.

8. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(2):238-256. DOI:10.1016/j.jacc.2019.05.024

9. Stukalova O.V., Meladze N.V., Butorova E.A. Pevzner D.V., Ternovoy S.K. Cardiac MRI in patient with isolated myocardial infarction of the right ventricle. *REJR* 2018; 8(3):268-272. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-3-268-272 (in Russian).

10. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart.* 2008; 94 (6): 730-736. DOI:10.1136/hrt.2007.122622

11. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60 (5): 408-420. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.07

12. Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res.* 1966; 19 (1): 57-62. DOI:10.1161/01.res.19.1.57

13. Abbas A, Matthews GH, Brown IW, et al. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *Br J Radiol.* 2015; 88 (1047): 20140470. DOI:10.1259/bjr.20140470

14. Schwartz BG, Kloer RA. Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 52: 873-82. DOI:10.1016/j.yjmcc.2011.06.009

15. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res.* 2019; 125 (2): 245-258. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315344

16. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (12): 1217-1226.
17. Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Eur Radiol.* 2019; 29 (5): 2369-2377. DOI:10.1007/s00330-018-5895-z
18. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7 (9): 930-939. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.05.01
19. Stensjøen, AL, Hommerstad, A, Halvorsen, S, et al. Worst lead ST deviation and resolution of ST elevation at one hour for prediction of myocardial salvage, infarct size, and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020; 00: e12784. DOI: 10.1111/anec.12784
20. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest.* 1979; 40 (6): 633-44. PMID: 449273.
21. Gerber BL. Risk area, infarct size, and the exposure of the wavefront phenomenon of myocardial necrosis in humans. *Eur Heart J.* 2007; 28 (14): 1670-2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm213. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17586810.
22. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 1; 54 (23): 2145-53. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.024. PMID: 19942086.
23. Thiele H, Kappl MJ, Linke A, et al. Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmural extent as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2007; 28 (12): 1433-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm173. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17556347.
24. D.V. Pevzner, I.I. Staroverov, A.N. Samko, et al. Glycoprotein IIb-IIIa Antagonist Monafram in Primary Angioplasty of Patients With Acute Coronary Syndrome Without ST Segment Elevation. *Kardiologiya* 2010; 6: 22-26 (in Russian).
25. H. Jneid, D. Addison, L. Deepak et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. 21 Sep 2017 DOI: 10.1161/HCQ.000000000000032 *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2017; 10: e000032
26. Małek, Łukasz & Kłopotowski, Mariusz & Śpiewak, Mateusz & Miśko, et al. Patency of the infarct-related artery and time-dependant infarct transmural extent on cardiovascular magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *Cor et Vasa.* 56. 10.1016/j.crvasa.2014.03.003.
27. Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation.* 2001; 104 (6): 636-41. DOI: 10.1161/hc3101.093701. PMID: 11489767.
28. Aggarwal S, Xie F, High R, et al. Prevalence and Predictive Value of Microvascular Flow Abnormalities after Successful Contemporary Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018; 31 (6): 674-682. DOI: 10.1016/j.echo.2018.01.009. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29525249.