

Синдром коронарной микрососудистой обструкции при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда: комплексный подход к профилактике и лечению

Для корреспонденции: Алексей Александрович Фролов, frolov-al-al@yandex.ru

Поступила в редакцию 30 июля 2024 г. Исправлена 25 сентября 2024 г. Принята к печати 1 октября 2024 г.

Цитировать: Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А., Кузьмичев К.В., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г. Синдром коронарной микрососудистой обструкции при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда: комплексный подход к профилактике и лечению. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(3):64-77. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-64-77>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: А.А. Фролов, Е.Г. Шарабрин, И.Г. Починка

Сбор и анализ данных: А.А. Фролов, И.А. Фролов, К.В. Кузьмичев

Статистическая обработка данных: А.А. Фролов, И.А. Фролов, К.В. Кузьмичев

Написание статьи: А.А. Фролов, И.Г. Починка, И.А. Фролов

Исправление статьи: И.Г. Починка, А.С. Мухин, Е.Г. Шарабрин

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID

А.А. Фролов, <https://orcid.org/0000-0001-7228-7563>

И.Г. Починка, <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>

И.А. Фролов, <https://orcid.org/0000-0003-2955-304X>

К.В. Кузьмичев, <https://orcid.org/0000-0002-1513-0313>

А.С. Мухин, <https://orcid.org/0000-0003-2336-8900>

Е.Г. Шарабрин, <https://orcid.org/0000-0001-5326-7233>

© Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А., Кузьмичев К.В., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г., 2024

А.А. Фролов^{1,2}, **И.Г. Починка**^{1,2}, **И.А. Фролов**²,
К.В. Кузьмичев^{1,2}, **А.С. Мухин**¹, **Е.Г. Шарабрин**¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Оценить влияние комплексного подхода к профилактике и лечению синдрома коронарной микрососудистой обструкции на прогноз при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Методы. Провели одноцентровое когортное исследование пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 1-го типа, экстренным чрескожным коронарным вмешательством, временем «боль – реперфузия» менее 12 ч и синдромом коронарной микрососудистой обструкции (TIMI flow grade < 3 ст. или Myocardial blush grade < 2 ст.). Не включили пациентов с кардиогенным шоком до чрескожного коронарного вмешательства. Предложили комплексный подход, включающий 5 правил: тромбаспирация при тяжелом тромбозе, применение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, минимально инвазивное чрескожное коронарное вмешательство, интракоронарное введение изосорбида динитрата и верапамила гидрохлорида при коронарной микрососудистой обструкции. Считали подход примененным при соблюдении трех и более правил. Медиана наблюдения составила 805 [14; 1 127] дней. Провели многофакторный анализ риска смерти в отдаленном периоде с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. На госпитальном этапе из 202 включенных пациентов умерло 16 (7,9%), после выписки — 27 (13,4%), всего — 53 (26,3%). Согласно многофакторному анализу предикторов летальных исходов, комплексный подход к профилактике и лечению коронарной микрососудистой обструкции снижает риск смерти в течение периода наблюдения примерно в 4 раза: отношение рисков 0,22, 95% доверительный интервал 0,06–0,87, $p = 0,03$.

Заключение. Использование комплексного подхода к профилактике и лечению коронарной микрососудистой обструкции при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциировано с более низкой вероятностью смерти в течение 805 дней после вмешательства.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; коронарная микрососудистая обструкция; феномен no-reflow; феномен slow-reflow; чрескожное коронарное вмешательство



Coronary microvascular obstruction in percutaneous coronary interventions in myocardial infarction patients: a comprehensive approach to prevention and treatment

Corresponding author: Alexey A. Frolov,
frolov-al@yandex.ru

Received 30 July 2024. Revised 25 September 2024.
Accepted 1 October 2024.

How to cite: Frolov A.A., Pochinka I.G., Frolov I.A., Kuzmichev K.V., Mukhin A.S., Sharabrin E.G. Coronary microvascular obstruction in percutaneous coronary interventions in myocardial infarction patients: a comprehensive approach to prevention and treatment. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(3):64-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-64-77>

Funding

The study did not have sponsorship.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: A.A. Frolov, E.G. Sharabrin, I.G. Pochinka
Data collection and analysis: A.A. Frolov, I.A. Frolov, K.V. Kuzmichev
Statistical analysis: A.A. Frolov, I.A. Frolov, K.V. Kuzmichev
Drafting the article: A.A. Frolov, I.G. Pochinka, I.A. Frolov
Critical revision of the article: I.G. Pochinka, A.S. Mukhin, E.G. Sharabrin
Final approval of the version to be published: A.A. Frolov, I.G. Pochinka, I.A. Frolov, K.V. Kuzmichev, A.S. Mukhin, E.G. Sharabrin

ORCID

A.A. Frolov, <https://orcid.org/0000-0001-7228-7563>
I.G. Pochinka, <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>
I.A. Frolov, <https://orcid.org/0000-0003-2955-304X>
K.V. Kuzmichev, <https://orcid.org/0000-0002-1513-0313>
A.S. Mukhin, <https://orcid.org/0000-0003-2336-8900>
E.G. Sharabrin, <https://orcid.org/0000-0001-5326-7233>

© 2024 Frolov et al.



Alexey A. Frolov^{1,2}, Ilya G. Pochinka^{1,2}, Igor A. Frolov², Kirill V. Kuzmichev^{1,2}, Alexey S. Mukhin¹, Evgeny G. Sharabrin¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 13 of the Nizhny Novgorod Avtozavodsky District, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

Objective: The study intends to evaluate the prognostic value of a comprehensive approach to prevention and treating the coronary microvascular obstruction (CMVO) upon percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: A single-center cohort study was conducted in patients characterizing by type 1 STEMI, emergency PCI, a total ischemic time of less than 12 hours, and the development of CMVO (TIMI flow grade < 3 or Myocardial blush grade < 2). Patients with cardiogenic shock prior to PCI were excluded. A proposed comprehensive approach included the following five rules: thromboaspiration in case of severe thrombosis, platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers, "minimally invasive PCI," intracoronary administration of isosorbide dinitrate and verapamil hydrochloride upon the development of CMVO. The approach was considered to be applied if three or more rules were retained. The median follow-up period was 805 [14; 1,127] days. A multivariate analysis of the risk of long-term mortality was performed using the Cox proportional hazards model.

Results: A total of 202 patients were included in the study and 53 (26.3%) of them had a fatal outcome; in particular, 16 (7.9%) patients died at the hospital stage and 27 (13.4%) after discharge. Multivariate analysis of predictors of mortality showed that the using of a comprehensive approach to prevention and treating CMVO reduces the probability of death during follow-up period by 4 times with risk ratio 0.22, 95% confidence interval 0.06–0.87 and $p = 0.03$.

Conclusion: The introducing of the proposed comprehensive approach to prevention and treating CMVO upon PCI in patients with STEMI is associated with a lower probability of death within 805 days after the intervention.

Keywords: Cohort Studies; Multivariate Analysis; Myocardial Infarction; No-Reflow Phenomenon; Percutaneous Coronary Intervention; ST Elevation Myocardial Infarction

Введение

Синдром коронарной микрососудистой обструкции (КМСО), также известный как феномен slow- или no-reflow, является одним из наиболее частых осложнений чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) и развивается примерно у 10–15 % пациентов [1]. При этом оптимальный способ его лечения до сих пор не разработан [2]. Это объясняется тем, что к данному осложнению могут приводить несколько патогенетических механизмов, которые у пациентов нередко комбинируются и имеют разную степень выраженности [3; 4]. Для улучшения прогноза пациентов с КМСО предпринято множество попыток, направленных на изучение различных препаратов, инструментов и методик [5; 6]. Однако лишь у блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов есть относительная эффективность, и, по согласованному мнению экспертов, их можно использовать [2]. На наш взгляд, решить проблему КМСО можно только путем использования комбинации нескольких тактик, направленных на различные патогенетические механизмы этого осложнения у конкретного пациента. На основе данных литературы [5; 7] и собственного опыта [6] мы разработали набор рекомендаций по лечению КМСО при ЧКВ у пациентов с ИМпST.

Нередко нарушение перфузии миокарда обозначают терминами «коронарный феномен no-reflow» или «slow-reflow» при отсутствии или замедлении коронарного кровотока соответственно. Термин «КМСО» объединяет весь спектр ограничений скорости кровотока и подчеркивает тот факт, что именно блокирование микроциркуляции в зоне инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОА) является финальным звеном патогенеза данного осложнения и причиной отсутствия перфузии миокарда [6; 7]. При этом обструкция может быть как экстра-, так и интравазальной [6; 7]. Сдавление микрососудистого русла извне в большинстве случаев обусловлено тяжелым ишемическим повреждением, не связано напрямую с выполнением ЧКВ и развивается еще до оперативного вмешательства [5; 8; 9]. Триггером формирования КМСО в ходе ЧКВ, как правило, является блокирование микроциркуляции изнутри вследствие дистальной микроэмболии элементами тромба или атеросклеротической бляшки при механическом воздействии на инфаркт-ответственное поражение [5–8].

По данным литературы и нашему клиническому опыту, широко доступными и достаточно эффективными способами профилактики и лечения КМСО вследствие дистальной микроэмболии являются: 1) аспирационная тромбэктомия при тяжелом интракоронарном тромбозе [10]; 2) применение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов при развитии КМСО [11]; 3) минимально инвазивное вмешательство (выполнение ЧКВ с использованием одного стента, который имплантируется в зону инфаркт-ответственного поражения, стентирование только ИОА, отказ от постдилатаций) в случае появления признаков КМСО [12–14]. Также при периперационном развитии КМСО можно улучшить коронарный кровоток и перфузию миокарда путем суперселективного (непосредственно в зону поражения в ИОА) введения вазодилататоров. Достаточно эффективными, безопасными, доступными и изученными при КМСО препаратами являются изосорбида динитрат [15; 16] и верапамила гидрохлорид [17]. Таким образом, пять указанных выше методик и правил их применения мы включили в комплексный подход к профилактике и лечению КМСО при ЧКВ у пациентов с ИМпST.

Под комплексным подходом к лечению КМСО мы подразумеваем одновременное применение нескольких лечебных методик, причем как фармакологических, так и хирургических. Это отличает наше от большинства других исследований, в которых анализируют рутинное применение какого-либо одного метода, и дополняет те немногочисленные работы, в которых оценивают действие лечебных факторов в комплексе [16; 18; 19]. Также в клинической практике в силу различных причин одновременное применение всех предлагаемых правил встречается достаточно редко. Методики могут не применяться в силу противопоказаний (например, верапамила гидрохлорид при нарушении атриовентрикулярной проводимости), решения врача или отсутствия необходимого инструмента. Мы изучили, может ли комплексный подход на основе соблюдения пусть и не всех, но большинства указанных выше правил быть эффективным в отношении улучшения долгосрочного прогноза при КМСО в ходе ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Цель — оценить влияние на долгосрочный прогноз комплексного подхода к профилактике и лечению синдрома КМСО при ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Методы

Дизайн исследования

Провели одноцентровое когортное исследование пациентов с ИМпСТ и КМСО в ходе экстренного ЧКВ. Оценили гипотезу, что комплексный подход к профилактике и лечению КМСО снижает вероятность смерти в отдаленном периоде наблюдения. Основу предлагаемого подхода составляют пять правил профилактики и лечения КМСО, объединяющих ряд методик, рутинно доступных в клинической практике и эффективных по данным литературы и клиническому опыту авторов: аспирационная тромбэктомия, применение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, стратегия минимально инвазивного ЧКВ, интракоронарное введение вазодилататоров. В настоящей работе комплексный подход считали примененным в случае соблюдения 3 и более правил. Данное пороговое значение выбрали эмпирически.

Исследование одобрил этический комитет Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 5 от 08.04.22). Исследование провели в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации.

Участники исследования, анализируемые показатели и исходы

В исследование ретроспективно включили пациентов, поступивших в 2018–2022 гг.

Критерии включения:

- 1) поступление с диагнозом ИМпСТ 1-го типа;
- 2) экстренное ЧКВ;
- 3) развитие синдрома КМСО в ходе ЧКВ.

Критерии исключения:

- 1) время от момента начала ангинозного статуса до ЧКВ (общее время ишемии) более 12 ч;
- 2) исходное ограничение перфузии миокарда вследствие кардиогенного шока, развившегося до ЧКВ;
- 3) окклюзирующая диссекция, перфорация, стойкий спазм или крупный тромбоз эмбол, которые не позволили восстановить просвет эпикардиальной коронарной артерии в ходе ЧКВ и оценить финальный кровоток и перфузию миокарда по данным ангиографии для подтверждения или исключения коронарной микрососудистой обструкции.

Диагноз ИМпСТ 1-го типа ставили согласно актуальным клиническим рекомендациям и универсальному определению ИМ [2]. Развитие синдрома КМСО диагностировали на основании появления одного из двух ангиографических критериев с момента имплантации стента и до завершения ЧКВ [2; 5; 7]: замедление кровотока в ИОА до 2-й степени и менее по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial

Infarction, исследовательская группа) flow grade (TFG) [20] или снижении перфузии миокарда до 1-й степени и менее по шкале Myocardial blush grade (MBG) [21].

Первичная конечная точка — смерть от всех причин в течение всего периода наблюдения. Вторичные конечные точки — смерть в 1-е сутки ИМ, смерть в течение госпитализации и развитие Q-образующего ИМ.

С целью предотвращения искажения (смещения) результатов исследования контролировали показатели, которые были потенциально связаны как с лечением ИМ, так и с его исходами и могли выступать в роли вмешивающихся факторов.

Под общим временем ишемии понимали время от начала ангинозного статуса до восстановления просвета ИОА в ходе ЧКВ. Отмечали формирование острой сердечной недостаточности III (отек легких) или IV (кардиогенный шок) класса по классификации Killip [22] в ходе ЧКВ или послеоперационном периоде. На селективной коронароангиографии выраженность тромбоза ИОА оценивали по шкале TIMI thrombus grade (TTG), тяжелым считали тромбоз 4–5-й градации [23]. Коллатерали к ИОА оценивали по классификации Rentrop [24]. Для количественной оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарной артерии использовали шкалу SYNTAX Score [25]. Среди IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов применяли эптифибатид и тирофибан. Для контрастирования использовали неионный низкоосмолярный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат «Йогексол-350» с содержанием йода 350 мг/мл. С целью оценки влияния контрастного вещества на функцию почек рассчитывали отношение объема (мл) использованного контрастного вещества к измеренной при поступлении скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕП1 (мл/мин/1,73 м²), негативным считалось значение 3,0 и более [26].

Использовали в работе данные из различных источников. Получили ангиографические показатели и аспекты ЧКВ путем анализа ангиографических снимков в формате DICOM и операционных заключений. Извлекли демографические, анамнестические, клинические и лабораторные параметры из единой внутрибольничной базы данных пациентов с острым коронарным синдромом и верифицировали с помощью историй болезни. Получили отдаленные исходы из базы данных диспансерного наблюдения учреждения. Анализировали все данные пациентов в анонимном виде. Получили согласие на обработку персональных данных.

Комплексный подход к профилактике и лечению коронарной микрососудистой обструкции

Предлагаемый подход состоит из пяти рекомендаций по выполнению ЧКВ при ИМпСТ. Выбор методик для включения в предлагаемый подход обоснован их рутинной доступностью в клинической практике и доказательствами их эффективности по данным литературы. Первые три правила касаются борьбы с дистальной микроэмболией, последние два направлены на вазодилатацию с целью улучшения перфузии миокарда. В рамках настоящей работы мы считали комплексный подход реализованным в случае соблюдения 3 и более правил. Данный порог выбрали эмпирически.

1. При тяжелом тромбозе ИОА (4–5-й степени по TTG) обоснованно выполнение аспирационной тромбэктомии.

2. При КМСО (даже транзиторной) показано введение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.

3. При КМСО (даже транзиторной) после установки стента необходимо перейти на стратегию минимально инвазивного ЧКВ, т. е. прекратить дальнейшие механические воздействия на ИОА (дополнительная баллонная ангиопластика, установка других стентов, ЧКВ не на ИОА).

4. При КМСО (даже транзиторной) показано интракоронарное введение 100 мкг изосорбида динитрата.

5. При КМСО и отсутствии противопоказаний возможно интракоронарное введение 200 мкг верапамила гидрохлорида. Наиболее распространенными противопоказаниями к введению этого препарата следует считать брадиаритмию и нарушение атрио-вентрикулярной проводимости.

Статистический анализ

Объем выборки определило количество пациентов, соответствовавших критериям включения и исключения, за указанный период набора испытуемых в исследование. Согласно оценке по Kelsey, при мощности 80 %, уровне ошибки первого рода 0,05, соотношении групп контроля и лечения 3 к 1, ожидаемой частоте неблагоприятных событий 25 % [1; 3; 5; 6] необходимый объем выборки для детекции отношения рисков в 0,25 составляет 195 пациентов.

В данных присутствовали пропуски значений, тип пропуска данных идентифицировали как случайный (англ. missing at random), что подтверждено анализом частоты пропусков в группах сравнения.

Для обработки пропусков в госпитальных показателях использовали многомерный способ заполнения пропущенных данных с помощью цепных уравнений (англ. multivariate imputation via chained equations) с деревьями классификации и регрессии (англ. classification and regression trees) [27]. Анализировали пропуски в отдаленных исходах исходя из наилучшего сценария (англ. best-case scenario), т. е. допущения, что все пациенты с неизвестным исходом остались живы [27].

Для оценки статистической значимости различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных данных применяли критерий хи-квадрат, критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера (в зависимости от ожидаемой частоты событий). Считали различия статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей (n (%)).

С целью многофакторного анализа смертельных исходов в течение всего периода наблюдения использовали взвешенную регрессию Кокса. Для анализа выживаемости во времени строили кривые Каплана – Мейера, для сравнения которых применяли логранговый критерий.

Статистическую обработку проводили в среде программирования RStudio (Posit Software, США, версия 2024.04.1 build 748). Использовали библиотеки: dlookr, dplyr, flextable, ggplot2, gtsummary, lmtest, MatchIt, reporter, sandwich, sjPlot, stringr, survival, survminer, tibble.

Результаты

В исследование отобрали 202 пациента с ИМпСТ 1-го типа, подвергнутых ЧКВ в течение первых 12 ч от начала ангинозного статуса, и синдромом КМСО при выполнении операции: 136 (67 %) мужчин и 66 (33 %) женщин. Медиана возраста составила 65 [58; 72] лет. На основании соблюдения или несоблюдения указанных ранее правил профилактики и лечения КМСО выделили две группы сравнения. В группу 1 включили 47 пациентов, у которых применили комплексный подход к профилактике и лечению синдрома КМСО, т. е. были соблюдены 3 и более рекомендаций, описанных в предыдущем разделе. В группу 2 включили 155 пациентов, у которых комплексный подход не применяли (соблюдено менее 3 рекомендаций). Блок-схема включения пациентов в исследование представлена на рис. 1.

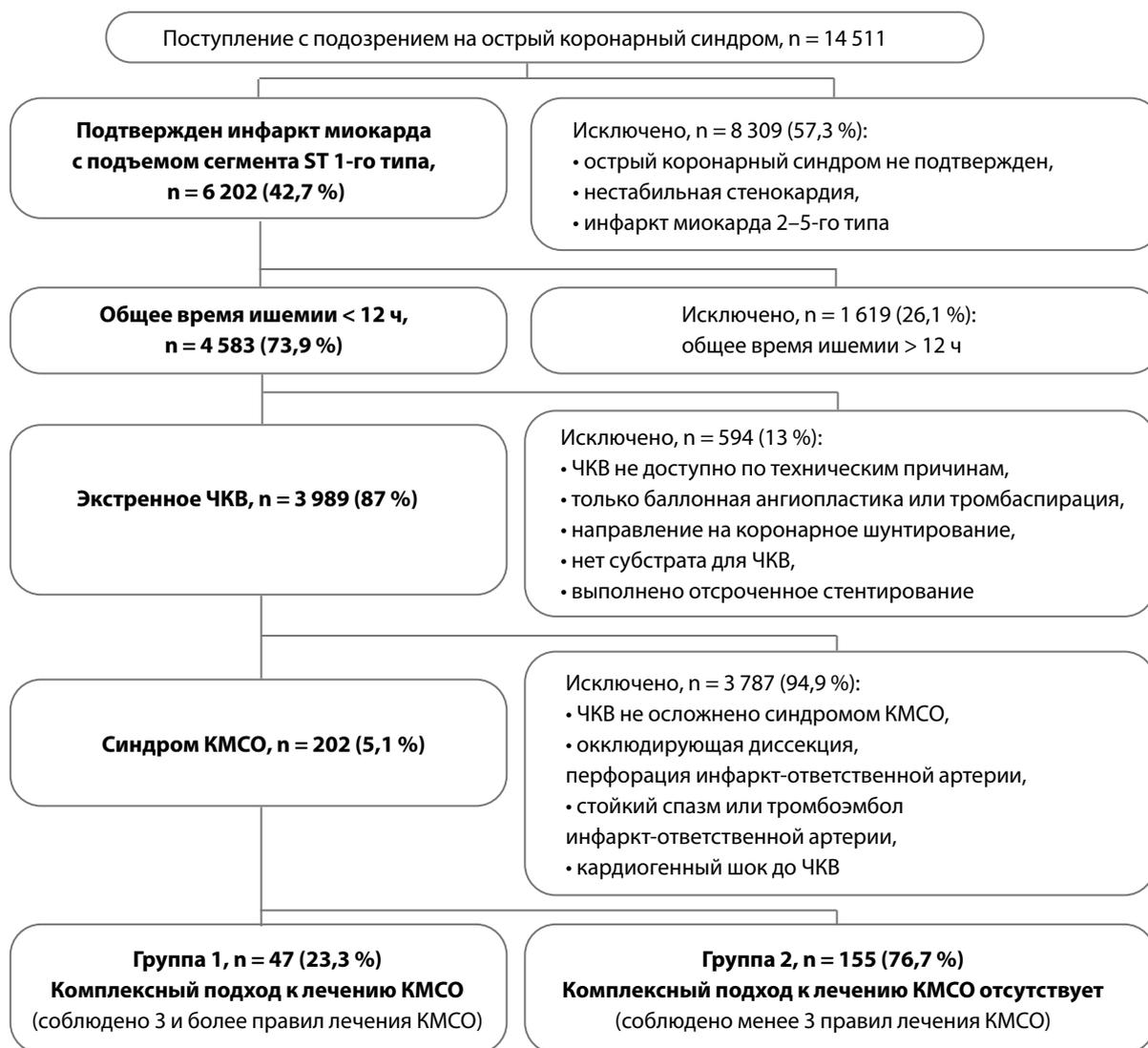


Рис. 1. Включение пациентов в исследование

Примечание. КМСО — коронарная микрососудистая обструкция; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

У 202 отобранных пациентов данные пропущены в показателях: индекс массы тела (пропущено 29,2 % значений), скорость клубочковой фильтрации (13,9 %), глюкоза (12,9 %), гемоглобин (11,4 %) и лейкоциты (11,4 %). Пропуски были импутированы.

На этапе госпитализации смерть наступила в 27 случаях (13,4 % из 202 включенных в исследование). Причины смерти на госпитальном этапе — кардиогенный шок у 17 больных (63 % от 27 умерших), механические осложнения ИМ у 6 (22 %), тромбоэмболические осложнения у 2 (7 %), острая левожелу-

дочковая недостаточность у 1 (4 %), фибрилляция желудочков у 1 (4 %).

Среди 175 выживших на госпитальном этапе пациентов отследили отдаленный исход у 143 (82 %) больных. В общем медиана наблюдения для 202 включенных пациентов составила 805 [14; 1 127] дней с момента проведения ЧКВ.

После выписки и до окончания периода наблюдения зарегистрировано еще 26 случаев смерти (12,9 % из 202 включенных в исследование). У 9 из них (34 % от 26 умерших на данном этапе) причиной смерти являлась декомпенсация хронической

сердечной недостаточности, у 4 (15 %) — повторный ИМ, у 2 (8 %) — ургентная аритмия, у 2 (8 %) — ишемический инсульт, у 2 (8 %) — новая коронавирусная инфекция, у 1 (4 %) — желудочно-кишечное кровотечение, у 1 (4 %) — тромбоэмболические осложнения. У 5 (19 %) причина неизвестна.

Всего в течение периода наблюдения скончались 53 (26,3 %) пациента.

Характеристика общей выборки и сравнение групп по потенциальным конфаундерам и исходам представлены в табл. 1. Группы статистически значимо различались по доле умерших в отдаленном периоде наблюдения. Получили значимые различия

для диаметра ИОА, а также периоперационных показателей, ассоциированных с выбранной тактикой лечения коронарной микрососудистой обструкции.

Согласно многофакторному анализу предикторов смерти с помощью взвешенной регрессии Кокса, комплексный подход к профилактике и лечению КМСО снижает риск смертельного исхода в течение 805 дней после ЧКВ примерно в 4 раза: отношение рисков 0,22, 95% доверительный интервал 0,06–0,87, $p = 0,03$ (рис. 2). Другими независимыми предикторами смерти оказались кардиогенный шок в ходе ЧКВ, отсутствие кровотока в ИОА после ЧКВ (0–1-я степень по TFG) и уровень глюкозы крови.

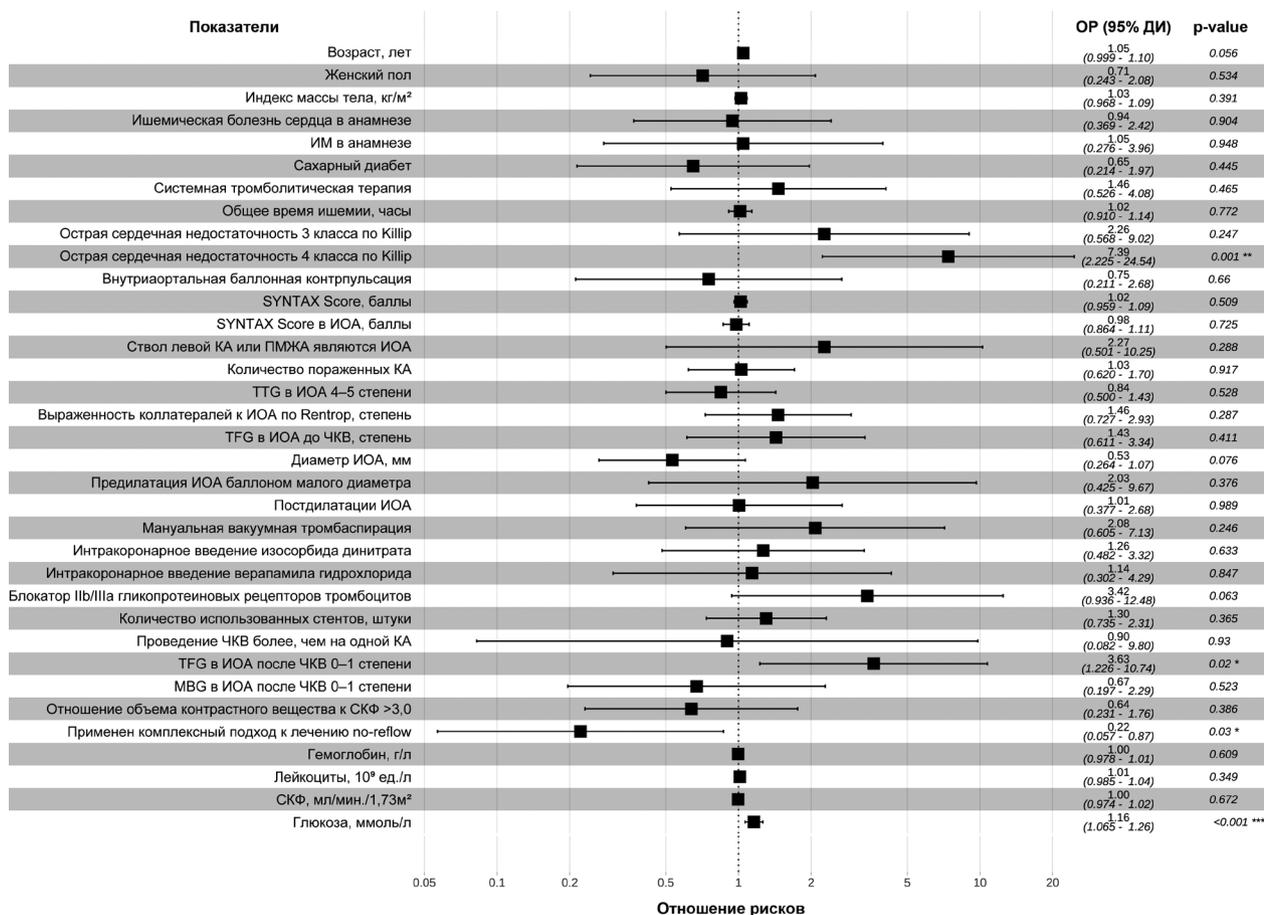


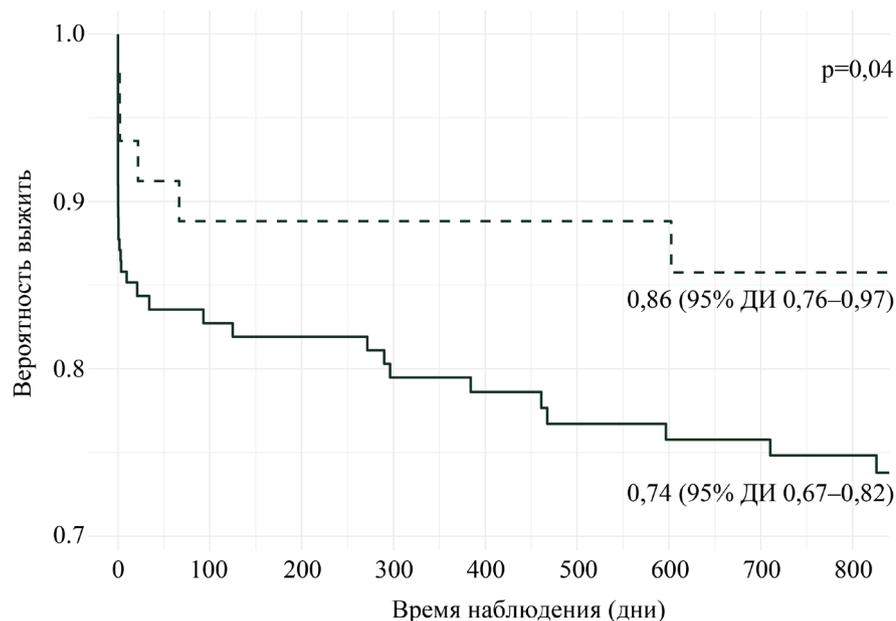
Рис. 2. Многофакторный анализ предикторов смерти в течение периода наблюдения

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ИМ — инфаркт миокарда; ИМnST — ИМ с подъемом сегмента ST; ИОА — инфаркт-ответственная артерия; КА — коронарная артерия; ОР — отношение рисков; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; MBG — Myocardial blush grade; TFG — TIMI flow grade (TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction (исследовательская группа)); TTG — TIMI thrombus grade; * 0,05 ≤ p ≤ 0,01; ** p < 0,01.

Табл. 1. Характеристика общей выборки и сравнение групп по потенциальным конфаундерам и исходам

| Показатель | Общая вы- борка, n = 202 * | Группа 1, n = 47 * Комплексный подход к профи- лактике и лече- нию коронарной микрососудистой обструкции | Группа 2, n = 155 * Не применен ком- плексный подход к профилактике и лечению коронар- ной микрососудистой обструкции | p |
|---|----------------------------------|--|---|---------|
| Возраст, лет | 65 [58; 72] | 64 [60; 72] | 65 [58; 72] | 0,93 |
| Пол, n (%) | | | | 0,23 |
| женщин | 66 (33) | 12 (26) | 54 (35) | |
| мужчин | 136 (67) | 35 (74) | 101 (65) | |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 32 [29; 36] | 31 [28; 34] | 32 [29; 37] | 0,17 |
| Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%) | 72 (36) | 18 (38) | 54 (35) | 0,66 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 31 (15) | 5 (11) | 26 (17) | 0,31 |
| Сахарный диабет, n (%) | 57 (28) | 11 (23) | 46 (30) | 0,40 |
| Системная тромболитическая терапия, n (%) | 59 (29) | 13 (28) | 46 (30) | 0,79 |
| Общее время ишемии, ч | 5,8 [3,7; 9,2] | 5,3 [3,6; 9,7] | 5,8 [3,8; 9,1] | 0,84 |
| Острая сердечная недостаточность 3-го класса по классификации Killip, n (%) | 6 (3,0) | 0 (0) | 6 (3,9) | 0,34 |
| Острая сердечная недостаточность 4-го класса по классификации Killip, n (%) | 19 (9,4) | 5 (11) | 14 (9,0) | 0,78 |
| Внутриартериальная баллонная контрпульсация, n (%) | 13 (6,4) | 3 (6,4) | 10 (6,5) | 1,00 |
| SYNTAX Score, баллов | 15 [10; 23] | 13 [8; 21] | 16 [10; 24] | 0,06 |
| SYNTAX Score в ИОА, баллов | 10,0 [7,0; 14,5] | 8,0 [6,0; 10,5] | 10,5 [8,0; 14,5] | 0,02 |
| Ствол левой КА или ПМЖА является ИОА | 79 (39) | 12 (26) | 67 (43) | 0,03 |
| Количество пораженных КА | 2 [1; 3] | 2 [1; 3] | 2 [1; 3] | 0,58 |
| ТТГ в ИОА 4–5-й ст. | 5 [3; 5] | 5 [2; 5] | 5 [4; 5] | 0,33 |
| Выраженность коллатералей к ИОА по классификации Rentrop, ст. | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0,94 |
| TFG в ИОА до ЧКВ 0–1-й ст., n (%) | 156 (77) | 38 (81) | 118 (76) | 0,58 |
| Диаметр ИОА, мм | 3,5 [3,0; 3,5] | 3,5 [3,0; 4,0] | 3,0 [3,0; 3,5] | 0,003 |
| Преддилатация ИОА баллоном малого диаметра, n (%) | 160 (79) | 36 (77) | 124 (80) | 0,61 |
| Постдилатации ИОА, n (%) | 121 (60) | 17 (36) | 104 (67) | < 0,001 |
| Мануальная вакуумная тромбаспирация, n (%) | 50 (25) | 25 (53) | 25 (16) | < 0,001 |
| Интракоронарное введение изосорбида динитрата, n (%) | 95 (47) | 45 (96) | 50 (32) | < 0,001 |
| Интракоронарное введение верапамила гидрохлорида, n (%) | 44 (22) | 33 (70) | 11 (7,1) | < 0,001 |
| Блокатор IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, n (%) | 16 (7,9) | 11 (23) | 5 (3,2) | < 0,001 |
| Количество использованных стентов, n | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 2 [1; 2] | 0,04 |
| Проведение ЧКВ более чем на одной КА, n (%) | 6 (3,0) | 0 (0) | 6 (3,9) | 0,34 |
| TFG в ИОА после ЧКВ 0–1-й ст., n (%) | 36 (18) | 11 (23) | 25 (16) | 0,25 |
| MBG в ИОА после ЧКВ 0–1-й ст., n (%) | 71 (35) | 22 (47) | 49 (32) | 0,06 |
| Отношение объема контрастного вещества к СКФ > 3,0, n (%) | 70 (35) | 19 (40) | 51 (33) | 0,34 |
| Гемоглобин, г/л | 143 [134; 153] | 145 [134; 159] | 142 [135; 153] | 0,29 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ ед./л | 11,3 [8,8; 14,0] | 12,0 [9,6; 14,8] | 10,8 [8,8; 13,8] | 0,09 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 73 [53; 85] | 74 [56; 89] | 71 [53; 84] | 0,40 |
| Глюкоза, ммоль/л | 8,8 [7,3; 13,0] | 8,5 [7,1; 11,3] | 8,9 [7,3; 13,0] | 0,28 |
| Q-образующий инфаркт миокарда, n (%) | 197 (98) | 47 (100) | 150 (97) | 0,59 |
| Смерть в 1-е сутки госпитализации, n (%) | 16 (7,9) | 1 (2,1) | 15 (9,7) | 0,13 |
| Смерть в ходе госпитализации, n (%) | 27 (13,4) | 4 (8,5) | 23 (14,8) | 0,26 |
| Смерть за весь период наблюдения, n (%) | 53 (26,3) | 7 (14,9) | 46 (29,7) | 0,04 |

Примечание. ИОА — инфаркт-ответственная артерия; КА — коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; MBG — Myocardial blush grade; TFG — TIMI flow grade (TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction (исследовательская группа)); ТТГ — TIMI thrombus grade. * Me [Q1; Q3] или n (%); Me — медиана; [Q1; Q3] — интерквартильный интервал.



Число пациентов под наблюдением

| | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| --- Применен комплексный подход к профилактике и лечению КМСО | 47 | 37 | 37 | 37 | 30 | 29 | 29 | 28 | 26 |
| — Не применен комплексный подход к профилактике и лечению КМСО | 155 | 102 | 101 | 98 | 87 | 81 | 80 | 80 | 76 |

Рис. 3. Выживаемость в группах сравнения в течение медианы наблюдения

Примечание. ДИ — доверительный интервал; КМСО — коронарная микрососудистая обструкция.

Сравнение кривых выживаемости в течение медианы наблюдения также показало, что пациенты, у которых применили комплексный подход к профилактике и лечению КМСО, имеют большую вероятность выжить (0,86) по сравнению с пациентами, у которых изучаемый подход не применили (0,74), $p = 0,04$ (рис. 3).

Обсуждение

Общая концепция подхода

В основе подхода к профилактике и лечению КМСО лежат две идеи. Во-первых, к развитию данного осложнения могут приводить несколько различных патогенетических механизмов или даже их комбинация [3; 4]. Рутинное воздействие привычным методом на один компонент патогенеза может быть неэффективным в силу того, что оператор ошибся с ведущим патогенетическим механизмом или не смог купировать все причины КМСО. Во-вторых, КМСО следует диагностировать даже в следующих случаях: 1) при умеренном снижении коронарного кровотока (например, до 2-й ст. по TFG); 2) при транзиторном снижении кровотока и перфу-

зии; 3) при снижении перфузии миокарда, но сохраненном кровотоке по ИОА (перфузия 0-й ст. по MBG и кровотоков 3-й ст. по TFG). Данная позиция согласуется с клиническими рекомендациями [2] и подкреплена результатами исследований, в которых пациенты даже с транзиторной или нетяжелой КМСО имеют достоверно худший прогноз по сравнению со случаями полностью успешной реперфузии [28]. Мы предположили, что рутинное использование комбинации методов, в том числе при нетяжелой КМСО, может существенно улучшить прогноз в этой группе больных. С учетом того что частота диагностики КМСО будет существенно выше при использовании методов, визуализирующих перфузию миокарда или инвазивно оценивающих микроциркуляторный кровоток [1; 5; 7], перспективы предлагаемого подхода могут быть шире.

В случаях экстравазальной компрессии сдавление микрососудистого русла извне, как правило, обусловлено тяжелым ишемическим повреждением, ведущим к разрушению кардиомиоцитов, интерстициальному отеку и формированию интрамиокардиальной гематомы [5; 8]. Очевидно, что данное состояние не связано напрямую с выпол-

нением ЧКВ и развивается до оперативного вмешательства. Основным фактором, связанным с тяжелым ишемическим повреждением, является общее время ишемии [9]. Однако, согласно клиническим рекомендациям, при поступлении пациента в рамках оптимального 12-часового реперфузионного окна выполнение ЧКВ является обязательным, так как в этом временном интервале в подавляющем большинстве случаев сохраняется существенный объем жизнеспособного миокарда и, скорее всего, нет тяжелой КМСО ишемической природы [2]. Поскольку мы хотели изучить лечение КМСО, возникающей именно в ходе ЧКВ, мы не стали включать в исследование пациентов, поступающих за пределами первых 12 ч после начала ангинозного статуса. Таким образом, оптимальная тактика профилактики и лечения КМСО (и оперативная стратегия в целом) у пациентов, имеющих признаки тяжелого ишемического поражения, выходит за рамки предлагаемого подхода.

Наш подход не является единственной концепцией терапии КМСО, предполагающей сочетание нескольких лечебных методик. Известны работы, также свидетельствующие о том, что комплексное лечение КМСО является более выигрышной стратегией, нежели терапия одним лекарственным препаратом [16; 17; 19]. Однако данные исследования оценивали только комбинации фармакологических агентов, в то время как мы учитывали и технические особенности ЧКВ. Также известен подход к выделению группы пациентов с рефрактерным no-reflow (невосприимчивым к стандартным методам терапии), развитие которого должно быть аргументом к сочетанию начальных методов лечения с некоторыми специальными подходами, например с введением адреналина [29]. Данная концепция, на наш взгляд, также весьма перспективна. При этом наш подход отличает отсутствие подобной стадийности и иной выбор лечебных методик.

Особенности применения отдельных компонентов подхода

При оценке перфузии миокарда по данным ангиографии необходимо отметить, что шкала MBG является достаточно субъективной. На наш взгляд, оптимальный подход к ее применению заключается в динамической оценке в ходе ЧКВ. Иными словами, лучше всего можно увидеть ухудшение перфузии миокарда в зоне ИОА при сравнении снимков до и после стентирования [5; 7].

При аспирационной тромбэктомии необходимо соблюдать правила, направленные на минимиза-

цию риска тромбоэмболических осложнений: соотношение направляющего катетера и устья ИОА, интубация ИОА направляющим катетером, аспирация содержимого направляющего катетера после извлечения тромбаспиратора [4; 5; 7; 18]. Тяжелым следует считать тромбоз ИОА 4–5-й ст. по ТТГ [4; 5; 7; 18]. Оценивать выраженность коронарного тромбоза следует строго после прохождения зоны окклюзии ИОА коронарным проводником и коронарным баллоном малого диаметра ($\leq 1,5$ мм) [4; 5; 7; 18].

На наш взгляд, при выборе блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов предпочтительнее выбирать препараты обратимого действия (эптифибатид или тирофибан), имеющие лучший профиль безопасности в отношении геморрагических осложнений [30]. В последнее время появилось достаточно исследований и метаанализов, свидетельствующих об уменьшении размера инфаркта в случае интракоронарного (в частности, суперселективного) введения этих препаратов [31].

При интракоронарном введении вазодилаторов необходимо придерживаться определенных подходов. Существуют два способа интракоронарного введения лекарств: через направляющий катетер (этот подход называют селективным) и непосредственно в зону поражения через микрокатетер, shaft баллона over the wire, shaft перфорированного баллона rapid exchange или аспирационный катетер (суперселективный метод). С учетом того что развитие синдрома КМСО подразумевает выраженное периферическое сопротивление в ИОА, при введении лекарств через направляющий катетер большая часть вещества может не достигнуть зоны приложения — микрососудистого русла [17]. Таким образом, наиболее предпочтительной следует считать методику суперселективного введения препаратов. Вне зависимости от выбранной техники, вводить препараты интракоронарно следует очень медленно, чтобы не допустить выброса части препарата в аорту и развития различных аритмических осложнений от быстрого введения. Особенно необходимо быть аккуратным при использовании верапамила гидрохлорида. При его введении следует контролировать электрокардиограмму на предмет развития выраженной брадикардии. В случае интракоронарного введения изосорбида динитрата, напротив, можно быть более свободным. Его внутривенное введение снижает артериальное давление, однако при медленной интракоронарной инфузии этот эффект практически отсутствует [32]. Совместное применение изосорбида динитрата и верапамила гидрохлорида, на наш

взгляд, обосновано тем, что данные препараты имеют разные точки приложения. Первый способствует оптимальной дилатации эпикардиальных артерий, второй улучшает перфузию миокарда путем расширения микрососудов и открытия микроколлатералей (по всей видимости, через воздействие на перициты) [33; 34].

Говоря о минимально инвазивном ЧКВ, надо понимать, что данная стратегия не формализована [35; 36]. Разные авторы относят к нему разные техники. Развитие КМСО — это динамический процесс. Уже около 30 лет назад в экспериментах с лабораторными животными было показано, что клиническая выраженность и прогностическая значимость нарушения микроциркуляции коррелирует с объемом микроэмболов, мигрировавших в дистальное коронарное русло [37]. Нередко после установки первого стента детектируется транзиторное нарушение кровотока или перфузии без ухудшения состояния больного, а после имплантации следующего каркаса развивается тяжелая КМСО с нарушением гемодинамики и ангинозными болями. Исходя из этого, в клинической практике мы понимаем под минимально инвазивным ЧКВ прекращение механических воздействий на ИОА даже при транзиторных признаках КМСО после установки стента.

Иногда к данной стратегии относят прямое стентирование, т. е. имплантацию стента без преддилатации, польза от которого изучалась ранее [38]. Однако под преддилатацией нередко понимали классическую подготовку поражения баллоном (нередко некомплаенсным) с диаметром, равным размеру ИОА. В настоящее время вред подобного подхода при ИМ для большинства докторов очевиден. Таким образом, говоря о преддилатации при ИМпСТ, в большинстве случаев мы имеем в виду ангиопластику или трекинг баллоном диаметром 1,5–2,0 мм с целью визуализации постокклюзионного коронарного русла. Такая тактика является стандартной и в нашем понимании не относится к алгоритму профилактики и лечения КМСО. Стентирование ИОА без визуализации протяженности поражения и истинного диаметра артерии только для применения тактики прямого стентирования, на наш взгляд, не является оптимальным. Также к концепции минимально инвазивного ЧКВ иногда относят отсроченное стентирование. Хотя данная стратегия, очевидно, может быть полезной у некоторых пациентов [39], она не была эффективной при рутинном использовании [35], а критерии ее применения продолжают обсуждаться [40]. Кроме того, данный подход следует отнести к методам профилактики,

нежели лечения КМСО. В связи с этим концепцию отсроченного стентирования мы не рассматривали.

Обобщаемость (внешняя валидность)

Выборка включенных в исследование пациентов представляется достаточно репрезентативной для больных с ИМпСТ и КМСО в клинической практике. Об этом свидетельствуют следующие факты: 1) производили набор пациентов в крупном лечебном учреждении с большим стажем работы и значительном количестве; 2) медикаментозная терапия и стратегия ЧКВ соответствовали стандартам лечения и клиническим рекомендациям на момент поступления. Выводы работы опираются на результаты многофакторного анализа, в котором анализировали большинство потенциальных конфаундеров. С другой стороны, исследование было одноцентровым и не включало пациентов с исходным кардиогенным шоком, тяжелыми сопутствующими осложнениями ЧКВ и поступлением за пределами 12-часового реперфузионного окна.

Ограничения

В первую очередь, исследование одноцентровое, а включение происходило ретроспективно. По всей видимости, именно ретроспективным характером набора больных можно объяснить относительно небольшую долю пациентов с КМСО среди всех потенциально доступных случаев ИМ и ЧКВ — всего 5,1 %. В клинической практике существует определенная гиподиагностика КМСО, когда некоторые врачи отмечают развитие данного осложнения преимущественно у пациентов с TFG 0–1-й ст., игнорируя TFG 2-й ст. и шкалу MBG в целом [28].

В анализируемых данных отсутствовали некоторые значения, преимущественно среди лабораторных показателей. При этом доля пропущенных значений была невелика, что позволило корректно обработать пропуски с помощью современного метода импутации данных. Также у большинства пациентов нам удалось отследить отдаленный исход, однако у 18 % выписанных после первичной госпитализации сделать это не удалось.

Малая доля пациентов с применением IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (7,9 %) объясняется тем, что в исследование включили пациентов с 2018 г. В течение 6 лет клиническая практика и спектр доступных препаратов и инструментов в нашей больнице существенно изменились. Для контроля конфаундеров и коррекции подобного несоответствия актуальным стандартам применили многофакторный анализ.

Для адекватной диагностики КМСО по ангиографическим критериям необходимо восстановить просвет эпикардальной коронарной артерии в ходе ЧКВ, поэтому в исследование не включили пациентов с осложнениями ИМ и ЧКВ, которые помешали оценить финальные кровотоки и перфузию. Хотя таких пациентов было немного, мы не можем экстраполировать на них результаты исследования и утверждать, что предлагаемый подход в их случае также будет полезным.

Заключение

В рамках исследования мы предложили и оценили комплексный подход к профилактике и лечению синдрома КМСО при ЧКВ у пациентов с ИМпST. Данная стратегия подразумевала применение 3 и более рекомендаций, нацеленных на борьбу с дистальной микроэмболией и индукцию максимальной вазодилатации. Использование комплексного подхода было ассоциировано с более низкой вероятностью смерти. Однако, учитывая дизайн работы и имеющиеся ограничения, предлагаемую технологию необходимо проверить в проспективном рандомизированном исследовании.

Список литературы / References

1. Гиляров М.Ю., Иванов И.И., Константинова Е.В., Расчѣтнова Н.И., Шостак Н.А. Феномен no-reflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения. *Клиницист*. 2021;15(1-4):10-19. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645>
Gilyarov M.Yu., Ivanov I.I., Konstantinova E.V., Raschetnova N.I., Shostak N.A. No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment. *The Clinician*. 2021;15(1-4):10-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645>
2. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M.J., Dan G.A., Dweck M.R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E.A., Juni P., Kimura T., Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R.F.E., Rigopoulos A.G., Rubini Gimenez M., Thiele H., Vranckx P., Wassmann S., Wenger N.K., Ibanez B.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. PMID: 37622654. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
3. Фролов А.А., Фролов И.А., Уланова Н.Д., Починка И.Г., Кузьмичев К.В., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г. Фенотипы синдрома коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow), развивающегося в ходе выполнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):137-146. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-137-146>
Frolov A.A., Frolov I.A., Ulanova N.D., Pochinka I.G., Kuzmichev K.V., Mukhin A.S., Sharabrin E.G. Phenotypes of coronary microvascular obstruction phenomenon (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):137-146. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-137-146>
4. Журавлев А.С., Азаров А.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99-105. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1175>
Zhuravlev A.S., Azarov A.V., Semitko S.P., Ioseliani D.G. The no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction due to massive coronary thrombosis. Pathogenesis and predictors of no-reflow. *Kardiologiya*. 2021;61(2):99-105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1175>
5. Kaur G., Baghdasaryan P., Natarajan B., Sethi P., Mukherjee A., Varadarajan P., Pai R.G. Pathophysiology, diagnosis, and management of coronary no-reflow phenomenon. *Int J Angiol*. 2021;30(1):15-21. PMID: 34025092. PMCID: PMC8128485. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1725979>
6. Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е., Шарабрин Е.Г., Кузьмичев К.В. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(1):18-27. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-18-27>
Frolov A.A., Pochinka I.G., Shahov B.E., Sharabrin E.G., Kuzmichev K.V. Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(1):18-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-18-27>
7. Ndrepepa G., Kastrati A. Coronary No-reflow after primary percutaneous coronary intervention-current knowledge on pathophysiology, diagnosis, clinical impact and therapy. *J Clin Med*. 2023;12(17):5592. PMID: 37685660. PMCID: PMC10488607. <https://doi.org/10.3390/jcm12175592>
8. Konijnenberg L.S.F., Damman P., Duncker D.J., Kloner R.A., Nijveldt R., van Geuns R.M., Berry C., Riksen N.P., Escaned J., van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):787-805. PMID: 31710673. PMCID: PMC7061278. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301>
9. Khalfallah M., Allaithy A., Maria D.A. Impact of the total ischemia time on no-reflow phenomenon in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol*. 2022;26(5):382-387. PMID: 35552174. PMCID: PMC9366414. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.846>
10. Antonopoulos A.S., Simantiris S., Tousoulis D. Thrombus aspiration in STEMI: Whom we aspire it may help? *Int J Cardiol*. 2024;399:131671. PMID: 38216061. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131671>
11. Kirresh A., Candilio L., Stone G.W. Intralesional delivery of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute myocardial infarction: review and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(3):641-649. PMID: 34767293. <https://doi.org/10.1002/ccd.30008>

12. Karamasis G.V., Kalogeropoulos A.S., Gamma R.A., Clesham G.J., Marco V., Tang K.H., Jagathesan R., Sayer J.W., Robinson N.M., Kabir A., Aggarwal R.K., Kelly P.A., Prati F., Keeble T.R., Davies J.R. Effects of stent postdilatation during primary PCI for STEMI: Insights from coronary physiology and optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(7):1309-1317. PMID: 35265354. PMCID: PMC8858403. <https://doi.org/10.1002/ccd.28932>
13. Dawson L.P., Rashid M., Dinh D.T., Brennan A., Bloom J.E., Biswas S., Lefkovits J., Shaw J.A., Chan W., Clark D.J., Oqueli E., Hiew C., Freeman M., Taylor A.J., Reid C.M., Ajani A.E., Kaye D.M., Mamas M.A., Stub D.; MIG and BCIS Investigators. No-reflow prediction in acute coronary syndrome during percutaneous coronary intervention: The NORPACS Risk Score. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;17(4):e013738. PMID: 38487882. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.123.013738>
14. Li X., Sun S., Luo D., Yang X., Ye J., Guo X., Xu S., Sun B., Zhang Y., Luo J., Zhou Y., Tu S., Dong H. Microvascular and prognostic effect in lesions with different stent expansion during primary PCI for STEMI: insights from coronary physiology and intravascular ultrasound. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:816387. PMID: 35355977. PMCID: PMC8959302. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.816387>
15. Xu X., Zhou J., Zhang Y., Li Q., Guo L., Mao Y., He L. Evaluate the correlation between the TIMI Frame Count, IMR, and CFR in coronary microvascular disease. *J Interv Cardiol.* 2022;2022:6361398. PMID: 35185397. PMCID: PMC8828352. <https://doi.org/10.1155/2022/6361398>
16. Hamza M., Elgendy I.Y. Intracoronary eptifibatid with vasodilators to prevent no-reflow in diabetic STEMI with high thrombus burden. A randomized trial. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(9):727-733. PMID: 35039226. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.012>
17. Arab T.A., Sedhom R., Goma Y., el Etriby A. Intracoronary adenosine compared with adrenaline and verapamil in the treatment of no-reflow phenomenon following primary PCI in STEMI patients. *Int J Cardiol.* 2024;410:132228. PMID: 38844092. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132228>
18. Мазнев Д.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. Мануальная тромбаспирация как метод профилактики феномена no-reflow. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2019;(4):81-85. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-4-81-86>
Maznev D.S., Boldueva S.A., Leonova I.A. Manual thromboaspiration as a method of prevention on no-reflow phenomenon. *Far East Medical Journal.* 2019;(4):81-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-4-81-86>
19. Zeng Q., Zhang L.D., Wang W. A meta-analysis of randomized controlled trials investigating tirofiban combined with conventional drugs by intracoronary administration for no-reflow prevention. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(1):7-16. PMID: 33382055. PMCID: PMC7803802. <https://dx.doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2020.99469>
20. Mueller H.S., Dyer A., Greenberg M.A., The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-936. PMID: 4038784. <https://doi.org/10.1056/nejm198504043121437>
21. van 't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J.C., de Boer M.J., Zijlstra F. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation.* 1998;97(23):2302-2306. PMID: 9639373. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.23.2302>
22. Killip T. 3rd, Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-464. PMID: 6059183. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(67\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(67)90023-9)
23. Sianos G., Papafaklis M.I., Serruys P.W. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(10 Suppl B):6B-14B. PMID: 20947930.
24. Rentrop K.P., Feit F., Sherman W., Thornton J.C. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *Circulation.* 1989;80(5):1166-1175. PMID: 2509103. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.5.1166>
25. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C., Colombo A., Dawkins K., van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005;1(2):219-227. PMID: 19758907.
26. van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A., Bongartz G., Bellin M.F., Bertolotto M., Clement O., Heinz-Peer G., Stacul F., Webb J.A.W., Thomsen H.S. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2845-2855. PMID: 29426991. PMCID: PMC5986826. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
27. Austin P.C., White I.R., Lee D.S., van Buuren S. Missing data in clinical research: a tutorial on multiple imputation. *Can J Cardiol.* 2021;37(9):1322-1331. PMID: 33276049. PMCID: PMC8499698. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.11.010>
28. Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А., Кузьмичев К.В., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г., Синютин В.Н. Шкала оценки тяжести коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2023;7(4):52-63. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-52-63>
Frolov A.A., Pochinka I.G., Frolov I.A., Kuzmichev K.V., Mukhin A.S., Sharabrin E.G., Sinyutin V.N. Severity scale of coronary microvascular obstruction (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in myocardial infarction patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2023;27(4):52-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-52-63>
29. Вышлов Е.В., Диль С.В., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Пекарский С.Е., Рябов В.В. интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2024;64(6):34-42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.6.n2493>
Vyshlov E.V., Dil S.V., Baev A.E., Gergert E.S., Pekarsky S.E., Ryabov V.V. Intracoronary administration of epinephrine in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya.* 2024;64(6):34-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.6.n2493>
30. Rigattieri S., Lettieri C., Tiberti G., Romano M., Ferlini M., Testa L., Pierini S., Etti F., Passamonti E., Marchese A., Musumeci G., Esposito G., Tarantini G. Primary percutaneous coronary intervention with high-bolus dose tirofiban: the FASTER (Favorite Approach to Safe and effective Treatment for Early Reperfusion) multicenter registry. *J Interv Cardiol.*

- 2022;2022:9609970. PMID: 35418809. PMCID: PMC8983258. <https://doi.org/10.1155/2022/9609970>
31. Sun B., Liu Z., Yin H., Wang T., Chen T., Yang S., Jiang Z. Intralesional versus intracoronary administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(40):e8223. PMID: 28984776. PMCID: PMC5738012. <https://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000008223>
 32. Minai K., Kawai M., Ogawa K., Nagoshi T., Morimoto S., Inoue Y., Tanaka T.D., Komukai K., Ogawa T., Yoshimura M. A pilot evaluation study of diffuse coronary arterial contraction causing ischemia by double measurement of left ventriculography before and after intracoronary administration of nitrates. *Circ Rep*. 2021;3(4):241-248. PMID: 33842730. PMCID: PMC8024012. <https://doi.org/10.1253/circrep.cr-21-0015>
 33. Kaul S., Methner C., Cao Z., Mishra A. Mechanisms of the "no-reflow" phenomenon after acute myocardial infarction: potential role of pericytes. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;8(2):204-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.06.008>
 34. Диль С.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В. Интракоронарное введение эпинефрина и верапамила при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2936. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2936>
Dil S.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V. Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2936. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2936>
 35. Dingli P.F., Escaned J. Minimalist immediate mechanical intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: is it time to redefine targets? *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(1):4-10. PMID: 28164007. PMCID: PMC5253454. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.11.03>
 36. Сазанов Г.В., Шугушев З.Х. Эндоваскулярная профилактика развития дистальной эмболии в патогенезе развития феномена no-reflow при выполнении чрескожного коронарного вмешательства больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):23-28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901123>
Sazanov G.V., Shugushev Z.Kh. Endovascular prevention of distal embolism in pathogenesis of no-reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):23-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901123>
 37. Hori M., Inoue M., Kitakaze M., Koretsune Y., Iwai K., Tamai J., Ito H., Kitabatake A., Sato T., Kamada T. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol*. 1986;250(3Pt2):H509-518. PMID: 3953841. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.3.h509>
 38. Neumann F.J., Gick M. Direct stenting in ST-elevation myocardial infarction: convenient, but not improving outcomes. *Eur Heart J*. 2018;39(26):2480-2483. PMID: 29931300. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy353>
 39. Nepper-Christensen L., Kelaek H., Ahtarovski K.A., Hofsten D.E., Holmvang L., Pedersen F., Tilsted H.H., Aaroe J., Jensen S.E., Raungaard B., Terkelsen C.J., Kober L., Engstrøm T., Lonborg J. Angiographic outcome in patients treated with deferred stenting after ST-segment elevation myocardial infarction-results from DANAMI-3-DEFER. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(10):742-748. PMID: 36006808. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac098>
 40. Азаров А.В., Журавлев А.С., Семитко С.П. Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2629. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2629>
Azarov A.V., Zhuravlev A.S., Semitko S.P. Effectiveness of deferred coronary artery stenting in the prevention of no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2629. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2629>