

Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда

Для корреспонденции:

Алексей Александрович Фролов,
frolov-al-al@yandex.ru

Поступила в редакцию 13 января 2020 г.
Принята к печати 11 февраля 2020 г.

Цитировать:

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. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-18-27>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ORCID ID

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

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

Б.Е. Шахов, <https://orcid.org/0000-0002-4301-7350>

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

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

© А.А. Фролов, И.Г. Починка, Б.Е. Шахов,
Е.Г. Шарабрин, К.В. Кузьмичев, 2020

Статья открытого доступа,
распространяется по лицензии
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

А.А. Фролов¹, И.Г. Починка^{1,2}, Б.Е. Шахов², Е.Г. Шарабрин²,
К.В. Кузьмичев²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

Развитие феномена коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда оказывает существенное негативное влияние на кратко- и долгосрочный прогноз. В основе развития данного состояния лежит крайне неоднородная группа причин, что во многом определяет значительные трудности прогнозирования и лечения. Применение современных лечебных подходов оказывает опосредованное кардиопротективное действие и безусловно снижает риск развития no-reflow. Однако попытки создания препарата или метода, позволившего бы принципиально улучшить прогноз у пациентов с коронарной микрососудистой обструкцией, являются малоэффективными. Цель настоящего обзора — анализ актуальной литературы, посвященной этиологии, патогенезу, диагностике, прогнозированию и лечению феномена коронарной микрососудистой обструкции при выполнении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. Поиск статей для написания данного обзора осуществлялся с помощью баз данных Medline (PubMed), РИНЦ (eLIBRARY), Embase и Google Scholar.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; коронарная микрососудистая обструкция; реперфузионное повреждение; no-reflow

Актуальность

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является основным методом достижения реперфузии при развитии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1]. Стентирование или баллонная ангиопластика инфаркт-ответственной коронарной артерии (КА) в большинстве случаев устраняет ишемию и восстанавливает адекватную миокардиальную перфузию. Однако у некоторых пациентов выполнение ЧКВ не ведет к улучшению коронарного кровотока, хотя достаточный просвет

эпикардиальной КА восстановлен. Данное состояние обозначают термином no-reflow или коронарная микрососудистая обструкция (КМСО, англ. coronary microvascular obstruction, CMVO), подчеркивая основное звено патогенеза рассматриваемого феномена [2]. Впервые R.A. Kloner с соавт. описали развитие no-reflow при ИМпST на лабораторных моделях собак [3]. В настоящее время феномен невосстановленного кровотока рассматривается в рамках общей концепции реперфузионного повреждения, которая кроме КМСО включает разви-

тие реперфузионных аритмий, а также обратимое (станнинг / оглушение) и необратимое (летальное) поражение кардиомиоцитов [4].

Определение, диагностика и клиническое значение

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, no-reflow определяется как неадекватная перфузия миокарда после успешного механического восстановления просвета инфаркт-ответственной КА, прооперированной в ходе ЧКВ [1]. Развитие КМСО диагностируют на основании анализа ангиограмм, выполненных непосредственно после завершения ЧКВ, и электрокардиограммы в послеоперационном периоде. Диагноз no-reflow ставят при наличии одного из критериев:

- кровоток по КА менее 3 баллов по Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade [5];
- перфузия миокарда менее 2 баллов по Myocardial blush grade [6] (даже при кровотоке TIMI flow grade, 3 балла);
- резольция ишемических изменений сегмента ST на электрокардиограмме менее чем на 70% в течение 60–90 мин после чрескожного коронарного вмешательства.

Если после ЧКВ признаки успешной реперфузии отсутствуют, а другие причины обструкции КА исключены (стойкий спазм, диссекция КА, крупный тромбоембол и др.), то констатируют развитие феномена no-reflow. Другими методами оценки выраженности КМСО являются магнитно-резонансная томография с гадолинием, контрастная эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография.

Частота встречаемости no-reflow в реальной клинической практике составляет, по данным разных источников, от 1 до 30% [2]. Такой существенный разброс объясняется использованием различных методов и критериев диагностики. В случае применения только ангиографических и клинических критериев частота регистрации КМСО минимальная, при использовании методов, визуализирующих перфузию миокарда или инвазивно оценивающих состояние микрососудистого русла, no-reflow регистрируется чаще [7, 8].

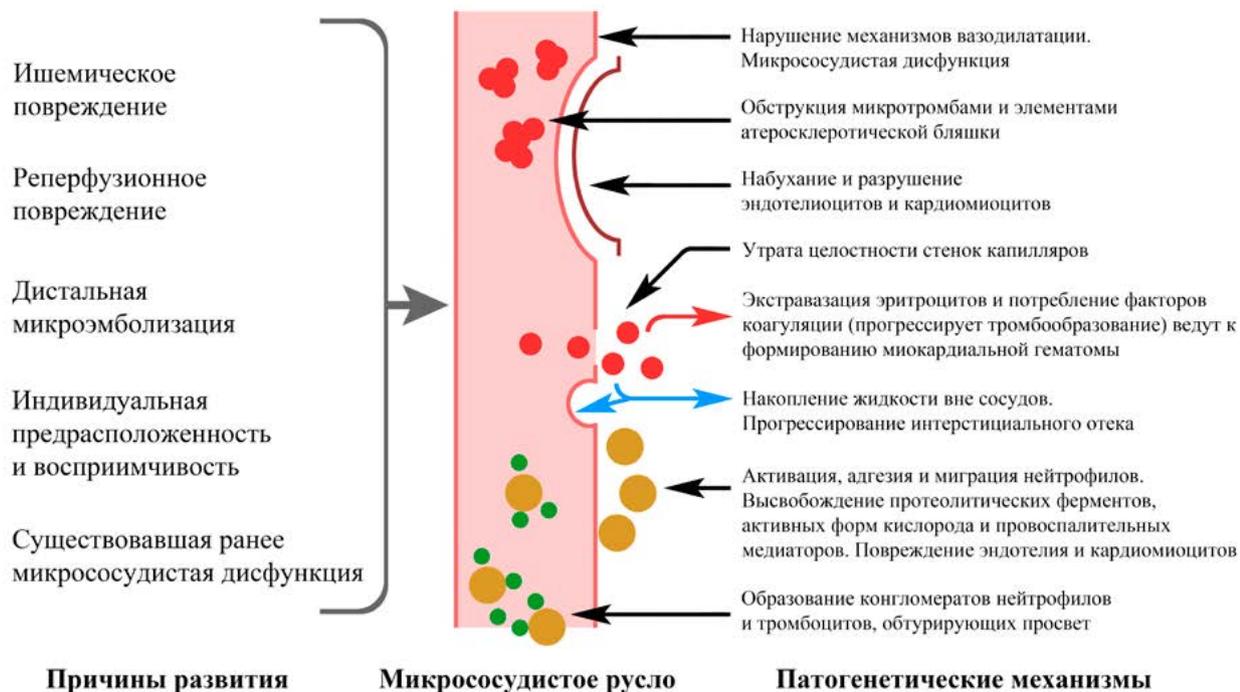
Развитие no-reflow оказывает существенное негативное влияние на ближайший и отдаленный прогнозы. В большом количестве работ доказана роль КМСО как независимого предиктора летального исхода, повторных инфарктов, негативного ремоделирования левого желудочка и прогрессирования сердечной недостаточности [9]. Примерно у 50% пациентов нарушение перфузии миокарда, вызванное развитием КМСО, может быть обратимым и регрессирует в течение месяца [2, 8].

Причины и механизмы развития

Выделяют несколько взаимосвязанных причин развития КМСО: дистальная микроэмболизация, ишемическое повреждение, реперфузионное повреждение, индивидуальная предрасположенность и восприимчивость, существовавшая ранее микрососудистая дисфункция (рисунки). При этом принципиально важно, что к развитию no-reflow чаще всего приводит совместное влияние вышеперечисленных факторов, а многие патогенетические механизмы являются общими [2].

Дистальная микроэмболизация

Дистальная микроэмболизация является очевидным, распространенным и хорошо изученным механизмом возникновения феномена no-reflow. В качестве микроэмболов могут выступать части тромба или атеросклеротической бляшки, фрагментированные в ходе ЧКВ. Развитие микроэмболизации ведет к снижению коронарного резерва кровотока, увеличивая дистальное сопротивление, и вызывает множественные микроинфаркты [8]. Кроме механической обструкции, микроэмболы, попавшие в периферическое коронарное русло, вызывают формирование местной воспалительной реакции, сопровождающейся выделением вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбоксан-A₂) и привлечением в очаг поражения нейтрофилов [10, 11]. С целью элиминации чужеродного агента (эмбола) в нейтрофилах запускается процесс нетоза — программируемой гибели с выделением внеклеточных нейтрофильных ловушек (англ. Neutrophil Extracellular Trap, NET), которые переплетаются между собой и в условиях асептического воспаления проявляют цитотоксическое действие по отношению к окружающим тканям, усугубляя повреждение миокарда [12].



Причины и механизмы развития феномена no-reflow

Ишемическое повреждение

Ишемия вызывает набухание эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, вследствие чего просвет микрососудистого русла значительно сужается [11, 13]. Некроз эндотелиальных клеток ведет к утрате целостности стенок капилляров, накоплению жидкости и эритроцитов вне сосудов и, как следствие, сдавливанию капилляров извне и дополнительному уменьшению их просвета [8, 10]. Ишемическое повреждение миокарда сопровождается секрецией Р-селектина, вызывающего адгезию нейтрофилов, которые выделяют медиаторы воспаления и вазоконстрикторы, а также образуют в капиллярах конгломераты, обтурирующие их просвет [11]. Кроме того, разрушение капиллярной стенки сопровождается нарушением продукции оксида азота, обеспечивающего вазодилатацию.

Реперфузионное повреждение

Реперфузионная терапия в поздние сроки после начала ИМпСТ может усугубить повреждение сердечной мышцы [11, 13]. Так, восстановление миокардиального кровотока ведет к массивной инфильтрации зоны ишемии нейтрофилами и

тромбоцитами. В условиях ишемии нейтрофилы активируются, адгезируются к поверхности эндотелиоцитов и мигрируют в окружающие ткани. Активированные нейтрофилы высвобождают протеолитические ферменты, активные формы кислорода и провоспалительные медиаторы, которые вызывают повреждение тканей и эндотелия и, как следствие, стойкую КМСО [10]. Агрегаты, образуемые нейтрофилами и тромбоцитами, закупоривают капилляры и механически блокируют кровоток [13]. Прогрессирование внутрикапиллярного тромбоза сопровождается потреблением факторов коагуляции и в сочетании с нарушением целостности капиллярной стенки и экстравазацией эритроцитов может стать причиной формирования крупной миокардиальной гематомы, значительно ухудшающей перфузию миокарда (по данным магнитно-резонансной томографии, наблюдается у 40% больных с диагнозом no-reflow) [14].

Индивидуальная предрасположенность и восприимчивость

На течение no-reflow могут влиять некоторые врожденные и приобретенные состояния, а также особенности организма, которые определяют ин-

дивидуальную предрасположенность и восприимчивость к развитию микрососудистой дисфункции. С высоким риском развития КМСО связывают полиморфизм генов 1976T.C, VEGFA, CDKN2B-AS1, MYH15, NT5E [15]. Фактором, определяющим низкую индивидуальную предрасположенность к развитию no-reflow, является прединфарктная стенокардия. Кардиопротективный механизм в этом случае реализуется через ишемическое прекондиционирование, стимуляцию развития коллатералей и вследствие приема данными пациентами базисной лекарственной терапии [7].

Существовавшая ранее микрососудистая дисфункция

Ряд заболеваний и клинических состояний самостоятельно вызывают развитие персистирующей микрососудистой дисфункции. В нескольких исследованиях показано, что сахарный диабет, дислипидемия, гипертоническая болезнь, пожилой возраст и хронические воспалительные заболевания могут приводить к нарушению эндотелий-независимого пути регуляции микрососудистого тонуса [15, 16]. Микроваскулярная стенокардия у пациента, развитие которой ассоциируют с эндотелиальной дисфункцией, является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, даже при отсутствии ангиографически значимого атеросклеротического поражения коронарной артерии [16].

Прогнозирование и предикторы no-reflow

Прогнозированию феномена no-reflow и анализу предикторов его возникновения посвящено достаточно большое количество исследований и метаанализов. Наиболее крупной является оригинальная работа J.-W. Wang с соавт., в рамках которой проанализированы 1 776 пациентов с ИМпСТ и разработана логистическая регрессионная прогностическая модель [17]. Шкала включает 7 параметров, имеющих различную прогностическую значимость, которая характеризуется количеством начисляемых баллов: уровень нейтрофилов $\geq 8,81 \times 10^9$ ед./л (8 баллов); возраст ≥ 55 лет (5 баллов); выраженность тромбоза КА по TIMI thrombus grade [18] ≥ 2 ст. (5 баллов); уровень глюкозы крови ≥ 12 ммоль/л (4 балла); острая сердечная недостаточность 4 класса по Killip (3 балла); продолжительность ангинозного статуса ≥ 4 ч (2 балла); выраженность коллатераль-

ного кровотока по классификации Rentrop [19] ≤ 1 ст. (2 балла). Пороговым значением для результата расчета данной модели, которое с чувствительностью 76,1% и специфичностью 70,8% предсказывает развитие феномена no-reflow, является 14 баллов и более. К существенным плюсам шкалы следует отнести большой объем выборки, на которой проведен анализ, высокое качество модели (площадь по ROC-кривой — 0,800; 95% доверительный интервал 0,772–0,826), использование в качестве предикторов общедоступных показателей, построение прогноза с учетом совместного влияния различных предикторов и их удельного вклада в развитие коронарной микрососудистой обструкции.

Подробный метаанализ 29 актуальных крупных исследований, посвященных КМСО, проведен J.K. Fajar и соавт. в 2018 г. и охватил почти 13 000 пациентов [20]. По результатам метаанализа, факторами, предрасполагающими к no-reflow, признаны пожилой возраст, женский пол, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарный диабет, поздняя реперфузия, острая сердечная недостаточность 2–4 класса по Killip, повышение уровня глюкозы и креатинина в крови, высокие пиковые значения креатинфосфокиназы, высокая частота сердечных сокращений, сниженная фракция выброса левого желудочка, плохой коллатеральный поток, протяженность атеросклеротической бляшки, многососудистое поражение, большой диаметр инфаркт-ответственной артерии, низкий исходный кровоток по TIMI flow grade и большая выраженность коронарного тромбоза по TIMI thrombus grade.

В исследовании J. Mazhar и соавт., включавшем 781 больного, развитие no-reflow ассоциировано со следующими показателями: возраст ≥ 60 лет, TIMI thrombus grade ≥ 4 балла и длительность ангинозного статуса ≥ 6 ч [21]. Существенный размер инфаркта, подтвержденный с помощью различных лабораторных и визуализирующих методик, а также факторы, приводящие к увеличению площади миокардиального повреждения (крупная инфаркт-ответственная артерия, длительное время от начала ангинозного статуса до реперфузии, плохой коллатеральный кровоток), являются самостоятельными предикторами формирования выраженной коронарной микрососудистой обструкции [22].

Среди лабораторных показателей, рутинно определяемых в клинической практике, с развитием no-reflow ассоциированы общий уровень лейкоцитов, средний объем тромбоцитов, уровень липопротеидов низкой плотности, соотношение уровня тромбоцитов к уровню лимфоцитов и показатели агрегационной активности тромбоцитов, уровни нейтрофилов, D-димера и высокочувствительного С-реактивного белка [2].

Развитие дистальной микроэмболизации и, соответственно, КМСО, вследствие фрагментации элементов атеросклеротической бляшки в ходе ЧКВ, может быть спрогнозировано с помощью методов интраоперационной внутрисосудистой визуализации с оценкой морфологии поражения сосуда. В крупной работе Т. Soeda с соавт., которые одновременно проводили внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическую когерентную томографию, факторами риска no-reflow определены липидный индекс >3 500 (площадь под ROC-кривой — 0,77; $p < 0,001$; определяется при томографии) и объем атеросклеротической бляшки $>81,5\%$ (площадь под ROC-кривой — 0,70; $p = 0,002$; определяется при ультразвуковом исследовании) [23].

Длительный предшествующий прием вазодилаторов, статинов и аспирина, напротив, снижает вероятность развития КМСО при реперфузии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [7, 15, 24].

Профилактика и лечение

Хотя за годы, прошедшие с момента внедрения ЧКВ в рутинную клиническую практику, предложено множество препаратов и методик для профилактики и лечения КМСО при ИМпST [7], эффективное и универсальное лечение до сих пор не разработано [2]. Вероятно, данные трудности во многом обусловлены гетерогенностью причин и сложностью механизмов развития феномена no-reflow [15]. Однако необходимо подчеркнуть, что ряд препаратов, методик и терапевтических подходов, ставших обязательными компонентами современной лечебной тактики при ИМпST, опосредованно оказывают благоприятное влияние на течение и выраженность ишемическо-реперфузионного повреждения [7, 15]. Среди них — минимизация задержки проведения реперфузионной терапии, адекватное обезболивание, коррекция уровня глюкозы крови, сердечного ритма, артериального давления, волемии и кислотно-щелочного состояния, назначе-

ние аспирина, антикоагулянтов и нагрузочных доз ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в момент проведения чрескожного коронарного вмешательства [1, 15, 20, 24, 25].

В данном разделе представлены методики, прошедшие апробацию хотя бы в одном клиническом исследовании. С целью систематизации профилактические и лечебные подходы объединены в группы, исходя из:

- 1) этапа лечения пациента с ИМпST, на котором они применяются;
- 2) наличия доказательной базы и/или согласованного мнения экспертов, определяющих целесообразность и безопасность их использования (таблица).

Первый временной интервал продолжается до госпитализации пациента с ИМпST в стационар. Второе временное окно включает в себя нахождение пациента в операционной и проведение ЧКВ. Третий интервал соответствует последующему периоду госпитального лечения. В каждом временном промежутке профилактические и лечебные тактики разделены на следующие группы:

- методы, имеющие хорошую доказательную базу и/или поддержанные мнением экспертов;
- методы, нуждающиеся в подтверждении из-за ограниченных или противоречивых данных и/или расхождений во мнениях экспертов относительно их полезности;
- методы, в отношении которых имеется общее согласие, что они не эффективны или даже вредны.

Анализ профилактических и лечебных тактик

До недавнего времени предполагалось, что проведение коротких циклов ишемии / реперфузии на отдаленном от сердца органе (дистанционное ишемическое кондиционирование) может уменьшить размер повреждения сердечной мышцы посредством активации ряда нейрогуморальных кардиопротективных механизмов [29]. Однако в крупном рандомизированном клиническом исследовании CONDI-2 / ERIC-PPCI ($n = 4$ 300) не выявлено преимуществ данной методики в отношении отдаленных клинических исходов [30].

Еще одним вариантом кардиопротекции является ишемическое коронарное посткондиционирование, суть которого заключается в проведении серии циклических раздуваний баллона в просвете КА непосредственно после имплантации стента и восстановления

Методы профилактики и лечения no-reflow

		Этап применения методики		
		До госпитализации	В ходе чрескожного коронарного вмешательства	После чрескожного коронарного вмешательства
Целесообразность применения методики	Возможно		<ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при no-reflow и тромботических осложнениях (Э) [1] • «Спасительная» мануальная аспирационная тромбэктомия (Э) [31] 	<ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при no-reflow и тромботических осложнениях (Э) [1]
	Требуется изучения	<ul style="list-style-type: none"> • Ранняя терапия статинами в высоких дозах (П М) [25] • Метопролол (П М К К^п) [26] • Глюкозо-инсулино-калиевая смесь (П) [27] • Гипотермия (П) [28] 	<ul style="list-style-type: none"> • Минимально инвазивная стратегия у избранных пациентов (П М) [32, 33] • Ишемическое посткондиционирование (П М К) [34, 35] • Механическая тромбэктомия (П М) [2] • Эксенатид, лираглутид (П) [36] • Оксид азота (П) [37] • Блокаторы кальциевых каналов (П М) [38] • Предсердный натрийуретический пептид (П) [36] • Гипотермия (П) [28] • Аденозин (П М) [39] • Прерывистая окклюзия коронарного синуса (П) [40] 	<ul style="list-style-type: none"> • Эксенатид, лираглутид (П) [36] • Предсердный натрийуретический пептид (П) [36] • Гипотермия (П) [28] • Аденозин (П М) [39] • Цилостазол (П) [42]
	Не рекомендовано	<ul style="list-style-type: none"> • Дистанционное ишемическое кондиционирование (П М К) [29, 30] • Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (К) [1] • Тикагрелор (К) [7] • ITF-1697, блокаторы циклооксигеназы (К) [7] 	<ul style="list-style-type: none"> • Дистанционное ишемическое кондиционирование (П М К) [29, 30] • Рутинная мануальная аспирационная тромбэктомия (П М К) [41] • Рутинное применение блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (П М К) [1] • Рутинное отсроченное стентирование (П М К) [33] • Интракоронарное введение фибринолитика (П) [15] • Циклоспорин А (П К) [36] • МТР-131 (П) [36] • ТРО40303 (П) [36] • Ингибиторы протеинкиназы С-дельта (П) [36] • Устройства для профилактики дистальной эмболизации (П К) [2] • Оксигенация (П К) [1] • Никорандил (П М) [2] • Пекселизумаб (К) [2] • FX06 (П) [2] • Эритропоэтин (П) [2] • Эпинефрин (П) [2] 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутриаортальная баллонная контрпульсация (П) [8] • Стволовые клетки (П М) [43]

Примечание. П — проведены небольшие пилотные клинические исследования; М — выполнен метаанализ; К — проведено крупное рандомизированное клиническое исследование с оценкой твердых конечных точек; К^п — продолжается крупное клиническое исследование; Э — согласованное мнение экспертов

коронарного кровотока. Эффективность техники остается дискуссионной. В наиболее крупном рандомизированном клиническом исследовании DANAMI-3-iPOST рутинное применение посткондиционирования не повлияло на отдаленные клинические исходы, однако последующий субанализ работы выявил эффективность метода в подгруппе пациентов без тромбэктомии (на момент исследования рекомендована для широкого применения) [34]. По всей видимости, некоторые методики и препараты, распространенные в современной клинической практике, могут нивелировать позитивный эффект ишемического коронарного посткондиционирования, так как влияют на общие кардиопротективные механизмы [35]. Кроме того, существенное значение имеет техника выполнения процедуры:

- начало посткондиционирования не позднее 60 с после имплантации стента,
- выполнение 4 циклов инфляции / дефляции полужесткого коронарного баллона с давлением 4–8 атм по 30 с,
- раздувание баллона вне зоны поражения КА с целью исключения микроэмболизации [34].

Догоспитальное введение блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не обладает позитивным влиянием на прогноз и увеличивает частоту кровотечений. Применение данных препаратов в ходе ЧКВ обоснованно при развитии no-reflow или тромботических осложнений [1]. При этом нет данных, свидетельствующих о преимуществе внутрикоронарного введения перед внутривенным.

После череды позитивных работ (REMEDIA, EXPIRA и TAPAS), на основании которых мануальной тромбаспирации был присвоен уровень доказательности IIa, вышли результаты крупных рандомизированных клинических исследований TASTE и TOTAL [40], в которых применение аспирационной тромбэктомии не влияло на частоту серьезных неблагоприятных коронарных событий и было ассоциировано с повышенным риском ишемического инсульта. По всей видимости, ишемические осложнения обусловлены дислокацией тромботических масс с кончика аспирационного катетера в аорту при неоптимальном положении в КА направляющего катетера. На основании приведенных выше данных рутинное использование мануальной аспирации тромба не рекомендовано [1]. Однако остается от-

крытым вопрос обоснованности применения «спасительной» тромбэктомии

- при неэффективной преддилатации коронарным баллоном (TIMI flow grade 0-1) и наличии крупного внутрисосудистого тромба (TIMI thrombus grade ≥ 4) [18];
- визуализации в просвете коронарной артерии крупного тромба (TIMI thrombus grade ≥ 4) после имплантации стента (вне зависимости от степени коронарного кровотока) [31].

С целью предотвращения дистальной микроэмболизации, вследствие механического воздействия эндоваскулярного инструмента на зону поражения КА, предложено несколько методик, которые условно можно объединить в концепцию «минимально инвазивного вмешательства»:

- прямое стентирование и минимизация числа инфляций коронарного баллона;
- умеренное давление имплантации стента (менее 18 атм);
- перекрытие одним стентом всей зоны поражения;
- отсроченное стентирование (восстановление кровотока с помощью тромбаспирации и/или баллонной ангиопластики с последующим стентированием через 48 ч после первичной процедуры, когда выраженность коронарного тромбоза уменьшится) [32, 33]. Хотя в крупных рандомизированных клинических исследованиях показано, что рутинное применение прямого или отсроченного стентирования не ведет к улучшению отдаленного клинического прогноза, есть данные, свидетельствующие о потенциальной эффективности данной стратегии у избранных пациентов. Оптимальные критерии для применения вышеописанных техник требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Феномен коронарной микрососудистой обструкции, или no-reflow, является существенной проблемой в современной эндоваскулярной хирургии как по частоте развития, так и серьезности последствий. При этом крайняя разнообразность причин развития определяет сложность его прогнозирования и адекватного лечения. Применение

современных терапевтических и оперативных подходов определенно улучшает прогноз пациентов с данным осложнением. Однако, даже несмотря на успехи в профилактике и лечении, проблема микрососудистой обструкции при выполнении ЧКВ далека от решения и требует дальнейшего изучения и поиска новых подходов.

Список литературы / References

- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2017;39(2):119-77. PMID: 28886621. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Gupta S., Gupta M.M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2016;68(4):539-51. PMID: 27543480. <http://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.04.006>
- Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54(4):1496-508. PMID: 4140198. <http://doi.org/10.1172/jci107898>
- Гречишкин А.А., Майнгарт С.В., Пахолков А.Н. Актуальность проблемы реперфузионного повреждения миокарда при первичном чрескожном коронарном вмешательстве. *Эндovasкулярная хирургия.* 2015;2(1):21-31. [Grechishkin A.A., Mayngart S.V., Pakholkov A.N. The urgency of myocardial reperfusion injury in primary percutaneous coronary intervention. *Endovaskulyarnaya khirurgiya = Endovascular surgery.* 2015;2(1):21-31. (In Russ.)]
- 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):932-36. PMID: 4038784. <http://doi.org/10.1056/nejm198504043121437>
- 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):2302-6. PMID: 9639373. <http://doi.org/10.1161/01.cir.97.23.2302>
- Niccoli G., Scalone G., Lerman A., Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2016;37(13):1024-33. PMID: 26364289. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv484>
- Bouleti C., Newton N., Germain S.. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(12):661-74. PMID: 26616729. <http://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.09.006>
- de Waha S., Patel M.R., Granger C.B., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I., Ben-Yehuda O., Jenkins P., Thiele H., Stone G.W. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J.* 2017;38(47):3502-10. PMID: 29020248. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx414>
- Durante A., Camici P.G. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow. *Int J Cardiol.* 2015;187:273-80. PMID: 25838230. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.359>
- Ягудин Т.А., Шабанова А.Т., Лиу Х.Ю. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. *Креативная хирургия и онкология.* 2018;8(3):216-24. <http://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224> [Yagudin T.A., Shabanova A.T., Liu H. Novel aspects of cardiac ischemia and reperfusion injury mechanisms. *Creative surgery and oncology.* 2018;8(3):216-24. <http://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224> (In Russ.)]
- Mangold A., Alias S., Scherz T., Hofbauer T., Jakowitsch J., Panzenbock A., Simon D., Laimer D., Bangert C., Kammerlander A., Mascherbauer J., Winter M.P., Distelmaier K., Adlbrecht C., Preissner K.T., Lang I.M. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res.* 2015;116(7):1182-92. PMID: 25547404. <http://doi.org/10.1161/circresaha.116.304944>
- Wu M.Y., Yang G.T., Liao W.T., Tsai A.P., Cheng Y.L., Cheng P.W., Li C.Y., Li C.J. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46(4):1650-67. PMID: 29694958. <http://doi.org/10.1159/000489241>
- Amier R.P., Tijssen R.Y.G., Teunissen P.F.A., Fernandez-Jimenez R., Pizarro G., Garcia-Lunar I., Bastante T., van de Ven P.M., Beek A.M., Smulders M.W., Bekkers S.C.A.M., van Royen N., Ibanez B., Nijveldt R. Predictors of intramyocardial hemorrhage after reperfused st-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005651. PMID: 28862937. <http://doi.org/10.1161/jaha.117.005651>
- Niccoli G., Montone R.A., Ibanez B., Thiele H., Crea F., Heusch G., Bulluck H., Hausenloy D.J., Berry C., Stiermaier T., Camici P.G., Eitel I. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction. The unmet need to target coronary microvascular obstruction as primary treatment goal to further improve prognosis. *Circ Res.* 2019;125(2):245-58. PMID: 31268854. <http://doi.org/10.1161/circresaha.119.315344>
- Corban M.T., Lerman L.O., Lerman A. Ubiquitous yet unseen: microvascular endothelial dysfunction beyond the heart. *Eur Heart J.* 2018;39(46):4098-100. PMID: 30165379. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy576>
- Wang J.W., Zhou Z.Q., Chen Y.D., Wang C.H., Zhu X.L. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2015;38(4):208-15. PMID: 25892404. <http://doi.org/10.1002/clc.22376>
- Gibson C.M., de Lemos J.A., Murphy S.A., Marble S.J., McCabe C.H., Cannon C.P., Antman E.M., Braunwald E., TIMI Study Group. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation.* 2001;103(21):2550-4. PMID: 11382722. <http://doi.org/10.1161/01.cir.103.21.2550>
- Rentrop K.P., Cohen M., Blanke H., Phillips R.A. Changes in collateral filling after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(3):587-92. PMID: 3156171. [http://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80380-6](http://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80380-6)
- Fajara J.K., Heriansyah T., Rohmand M.S. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J.* 2018;70:s406-18. PMID: 30595300. <http://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.032>

21. Mazhar J., Mashicharana M., Farshid A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;10:8-12. PMID: 28616509. <http://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.11.002>
22. Parviz Y., Vijayan S., Lavi S. A review of strategies for infarct size reduction during acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18(5):374-83. PMID: 28214140. <http://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.02.004>
23. Soeda T., Higuma T., Abe N., Yamada M., Yokoyama H., Shibutani S., Ong D.S., Vergallo R., Minami Y., Lee H., Okumura K., Jang I.K. Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;1(1):103-10. PMID: 26800769. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jev341>
24. Rezkalla S.H., Stankowski R.V., Hanna J., Kloner R.A. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):215-23. PMID: 28183461. <http://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.059>
25. Garcia-Mendez R.C., Almeida-Gutierrez E., Serrano-Cuevas L., Sanchez-Diaz J.S., Rosas-Peralta M., Ortega-Ramirez J.A., Palomo-Villada J.A., Isordia-Salas I., Alonso-Bravo R.M., Borrayo-Sanchez G. Reduction of no reflow with a loading dose of atorvastatin before primary angioplasty in patients with acute ST myocardial infarction. *Arch Med Res.* 2018;49(8):620-9. PMID: 30446246. <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.10.006>
26. Roolvink V., Ottervanger J.P., Ibanez B., Dambrink J.H., Gosselink M., Kedhi E., van Royen N., Lipsic E., Remkes W., Piek J., Fuster V., van't Hof A. One-year clinical outcome of early administration of intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary reperfusion. *EuroIntervention.* 2018;14(6):688-91. PMID: 29155386. <http://doi.org/10.4244/eij-d-17-00776>
27. Selker H.P., Harris W.S., Rackley C.E., Marsh J.B., Ruthazer R., Beshansky J.R., Rashba E.J., Peter I., Opie L.H. Very early administration of glucose-insulin-potassium by emergency medical service for acute coronary syndromes: Biological mechanisms for benefit in the IMMEDIATE Trial. *Am Heart J.* 2016;178:168-75. PMID: 27502865. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.026>
28. Noc M., Erlinge D., Neskovic A.N., Kafedzic S., Merkely B., Zima E., Fister M., Petrovic M., Cankovic M., Veress G., Laanmets P., Pern T., Vukcevic V., Dedovic V., Sredniawa B., Swiatkowski A., Keeble T.R., Davies J.R., Warenits A.M., Olivecrona G., Peruga J.Z., Ciszewski M., Horvath I., Edes I., Nagy G.G., Aradi D., Holzer M. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(5):e531-9. PMID: 28506940. <http://doi.org/10.4244/eij-d-17-00279>
29. Elbadawi A., Ha L.D., Abuzaid A.S., Crimi G., Azzouz M.S. Meta-analysis of randomized trials on remote ischemic conditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2017;119(6):832-8. PMID: 28065491. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.036>
30. Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Moller U.K., Ramlall M., Aaroe J., Butler R., Bulluck H., Clayton T., Dana A., Dodd M., Engstrom T., Evans R., Lassen J.F., Christensen E.F., Garcia-Ruiz J.M., Gorog D.A., Hjort J., Houghton R.F., Ibanez B., Knight R., Lippert F.K., Lonborg J.T., Maeng M., Milasinovic D., More R., Nicholas J.M., Jensen L.O., Perkins A., Radovanovic N., Rakhit R.D., Ravkilde J., Ryding A.D., Schmidt M.R., Riddervold I.S., Sorensen H.T., Stankovic G., Varma M., Webb I., Terkelsen C.J., Greenwood J.P., Yellon D.M., Botker H.E., CONDI-2/ERIC-PPCI Investigators. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10207):1415-24. PMID: 31500849. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32039-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32039-2)
31. Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf S., Rokoss M.J., Gao P., Meeks B., Kedev S., Stankovic G., Moreno R., Gershlick A., Chowdhary S., Lavi S., Niemela K., Bernat I., Cantor W.J., Cheema A.N., Steg P.G., Welsh R.C., Sheth T., Bertrand O.F., Avezum A., Bhindi R., Natarajan M.K., Horak D., Leung R.C., Kassam S., Rao S.V., El-Omar M., Mehta S.R., Velianou J.L., Pancholy S., Dzavik V., TOTAL Investigators. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet.* 2016;387(10014):127-35. PMID: 26474811. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00448-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00448-1)
32. Neumann F.J., Gick M. Direct stenting in ST-elevation myocardial infarction: convenient, but not improving outcomes. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2480-3. PMID: 29931300. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy353>
33. De Maria G.L., Alkhalil M., Oikonomou E.K., Wolfrum M., Choudhury R.P., Banning A.P. Role of deferred stenting in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Interv Cardiol.* 2017;30(3):264-73. PMID: 28370496. <http://doi.org/10.1111/joic.12380>
34. Nepper-Christensen L., Hofsten D.E., Helqvist S., Lassen J.F., Tilsted H.H., Holmvang L., Pedersen F., Joshi F., Sorensen R., Bang L., Botker H.E., Terkelsen C.J., Maeng M., Jensen L.O., Aaroe J., Kelbaek H., Kober L., Engstrom T., Lonborg J. Interaction of ischaemic preconditioning and thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2019;106(1):1-9. PMID: 31315939. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314952>
35. Lonborg J.T. Targeting reperfusion injury in the era of primary percutaneous coronary intervention: hope or hype? *Heart.* 2015;101(20):1612-8. PMID: 26130664. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307804>
36. Hausenloy D.J., Botker H.E., Engstrom T., Erlinge D., Heusch G., Ibanez B., Kloner R.A., Ovize M., Yellon D.M., Garcia-Dorado D. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J.* 2017;38(13):935-41. PMID: 27118196. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw145>
37. Jones D.A., Pellaton C., Velmurugan S., Rathod K.S., Andiapien M., Antoniou S., van Eijl S., Webb A.J., Westwood M.A., Parmar M.K., Mathur A., Ahluwalia A. Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Circ Res.* 2015;116(3):437-47. PMID: 25512434. <http://doi.org/10.1161/circresaha.116.305082>
38. Wang L., Cheng Z., Gu Y., Peng D. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2015;(2015):382086. PMID: 26504804. <http://doi.org/10.1155/2015/382086>
39. Bulluck H., Sirker A., Loke Y.K., Garcia-Dorado D., Hausenloy D.J. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2015;202:228-37. PMID: 26402450. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.005>
40. Шахов Б.Е., Шахов Е.Б., Петрова Е.Б., Шарабрин Е.Г., Чеботарь Е.В. Случай успешного применения чрескожной временной окклюзии венозного синуса сердца у больного с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST при отсутствии гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий. *Креативная хирургия и онкология.* 2017;7(1):48-53. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-1-48-53> [Shakhov B.E., Shakhov E.B., Petrova E.B., Sharabrin E.G., Chebotar Y.V. A case of successful use of percutaneous temporary occlusion of the heart

- venous sinus in patient with acute coronary syndrome with ST segment elevation in the absence of hemodynamically significant atherosclerotic lesions of the coronary arteries. *Creative Surgery and Oncology*. 2017;7(1):48-53. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-1-48-53> (In Russ.)]
41. Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf S., Meeks B., Pogue J., Rokoss M.J., Kedeve S., Thabane L., Stankovic G., Moreno R., Gershlick A., Chowdhary S., Lavi S., Niemelä K., Steg P.G., Bernat I., Xu Y., Cantor W.J., Overgaard C.B., Naber C.K., Cheema A.N., Welsh R.C., Bertrand O.F., Avezum A., Bhindi R., Pancholy S., Rao S.V., Natarajan M.K., ten Berg J.M., Shestakovska O., Gao P., Widimsky P., Dzavik V., TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1389-98. PMID: 25853743. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1415098>
 42. Jang H.J., Park S.D., Park H.W., Suh J., Oh P.C., Moon J., Lee K., Kang W.C., Kwon S.W., Kim T.H. Outcome of triple antiplatelet therapy including cilostazol in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention: results from the INTERSTELLAR Registry. *Drugs Aging*. 2017;34(6):467-77. PMID: 28456945. <http://doi.org/10.1007/s40266-017-0463-9>
 43. Gyongyosi M., Wojakowski W., Lemarchand P., Lunde K., Tendera M., Bartunek J., Marban E., Assmus B., Henry T.D., Traverse J.H., Moya L.A., Surder D., Corti R., Huikuri H., Miettinen J., Wohrle J., Obradovic S., Roncalli J., Malliaras K., Pokushalov E., Romanov A., Kastrup J., Bergmann MW., Atsma D.E., Diederichsen A., Edes I., Benedek I., Benedek T., Pejkov H., Nyolczas N., Pavo N., Bergler-Klein J., Pavo I.J., Sylven C., Berti S., Navarese E.P., Maurer G., ACCRUE Investigators. Meta-analysis of cell-based cardiac studies (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res*. 2015;116(8):1346-60. PMID: 25700037. <http://doi.org/10.1161/circresaha.116.304346>

Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction

Alexey A. Frolov¹, Ilya G. Pochinka^{1,2}, Boris E. Shahov², Evgeny G. Sharabrin², Kirill V. Kuzmichev²

¹ City Clinical Hospital No.13, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhni Novgorod, Russian Federation

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

Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) after percutaneous coronary interventions in diagnosed with myocardial infarction has a significant negative impact on both the short-term and long-term prognosis. The mechanisms underlying this disorder are heterogeneous and complex, and as such it is difficult to devise effective treatments and/or to predict specific outcomes. Modern therapeutic approaches have indirect cardioprotective effects and certainly reduce the risk of no-reflow. However, attempts to create a drug or method that fundamentally improve the prognosis in patients with coronary microvascular obstruction have been unsuccessful. Thus, the problem of myocardial reperfusion damage has not been solved and further study will be necessary to provide support for the search for new therapeutic modalities. The purpose of this review is to provide an analysis of relevant literature that focuses on the aetiology, pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment of the coronary microvascular obstruction during and after percutaneous coronary interventions in patients diagnosed with myocardial infarction. We searched using the Medline (PubMed), RSCI (eLIBRARY), Embase and Google Scholar databases for all relevant literature pertaining to this subject.

Keywords: coronary microvascular obstruction; no-reflow; myocardial infarction with ST segment elevation; reperfusion injury

Received 13 January 2020. Accepted 11 February 2020

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

ORCID ID

A.A. Frolov, <https://orcid.org/0000-0001-7228-7563>; I.G. Pochinka, <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>

B.E. Shahov, <https://orcid.org/0000-0002-4301-7350>; E.G. Sharabrin, <https://orcid.org/0000-0001-5326-7233>

K.V. Kuzmichev, <https://orcid.org/0000-0002-1513-0313>

Copyright: © 2020 Frolov et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: 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. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-18-27> (In Russ.)