

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
имени М.Ф. Владимирского

*На правах рукописи*

АЗАРОВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ

ПРОГНОЗ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST,  
ОБУСЛОВЛЕННЫМ МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ  
ИНФАРКТ-СВЯЗАННОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

3.1.20. Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук

Рафаели Ионатан Рафаелович

доктор медицинских наук, профессор,

Глезер Мария Генриховна

Москва – 2024 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: первичное чрескожное коронарное вмешательство как «золотой стандарт» восстановления кровотока .....	15
1.2. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (феномен “slow / no reflow”) как осложнение эндоваскулярной реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.....	20
1.3. Фармакологическая терапия в профилактике и лечении феномена “no reflow” у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	39
1.4. Сравнение различных эндоваскулярных устройств в профилактике и лечении феномена “no reflow” при массивном коронарном тромбозе у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	53
1.5. Отсроченное эндоваскулярное коронарное вмешательство (отсроченное стентирование коронарных артерий) .....	64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	82
2.1. Мета-анализ клинических исследований, посвященных изучению эффективности отсроченного стентирования при массивном коронарном тромбозе.....	82
2.2. Методы диагностического обследования и группы больных .....	91
2.3. Методика отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной коронарной артерии .....	102
2.4. Фармакологическое сопровождение процедуры отсроченного эндоваскулярного коронарного вмешательства.....	103
2.5. Статистическая обработка результатов .....	105

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	107
3.1. Результаты мета-анализа клинических исследований, посвященных изучению эффективности отсроченного стентирования коронарных артерий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST с массивным коронарным тромбозом .....	107
3.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	116
3.3. Сравнительный анализ результатов клинических и ангиографических исходов в госпитальном периоде .....	122
3.4. Алгоритм отбора на методику отсроченного коронарного вмешательства ..	127
3.5. Сравнительный анализ отдаленных результатов группы отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования коронарных артерий .....	130
3.6. Сравнительный анализ госпитальных клинико-ангиографических результатов подгруппы отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и группы немедленного стентирования коронарных артерий.....	140
3.7. Сравнительный анализ отдаленных результатов подгруппы отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и группы немедленного стентирования коронарных артерий .....	148
3.8. Прогнозирование развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST .....	153
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ СПЕЦИФИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ .....	161
4.1. Представление массивного коронарного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии у пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и результат эндоваскулярного лечения	

с применением методики отсроченного коронарного вмешательства с имплантацией стента.....	161
4.2. Представление массивного коронарного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии у пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и результат эндоваскулярного лечения с применением методики отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента.....	175
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	185
ВЫВОДЫ .....	198
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	200
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	202
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	205

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние десятилетия стандарты терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) значительно усовершенствовались, что позволило снизить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов. Однако, острый ИМ все еще остается одной из ведущих причин смерти в мире, в том числе в Российской Федерации, и ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами, как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [1; 2].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента с лекарственным покрытием является эффективным и наиболее изученным методом экстренного восстановления коронарного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) при остром ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [3; 4] и позволяет достичь оптимального кровотока 3 по шкале TIMI в эпикардальной коронарной артерии практически у 90% пациентов [5].

Однако, на клинические исходы влияет не только имплантация стента в остаточное стенотическое поражение, но и степень тромботической нагрузки и тип атеросклеротической бляшки. Показано, что массивный коронарный тромбоз, достигающий степени 3–5 по шкале TIMI TTG (TIMI thrombus grade score), ассоциируется с высокой частотой развития больших коронарных событий (MACE) и крайне высоким показателем тромбоза стента (около 8% в течение 2 лет) [6; 7; 8; 9]. Высокая степень тромботической нагрузки не только ухудшает краткосрочный (30-дневный) прогноз, но и остается предиктором развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 10 лет [10].

По данным многих исследователей, у части пациентов, несмотря на использование современных стентов с лекарственным покрытием и на оптимальный временной промежуток до реперфузии, после процедуры имплантации стента в ИСКА ангиографически определяется замедление коронарного кровотока и контрастирования миокарда или полное отсутствие

миокардиального «румянца» (паренхиматозной фазы контрастирования) при оценке перфузии миокарда (MBG – myocardial blush grade) [11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18].

Это осложнение известно, как феномен “slow / no reflow” (рус. феномен невосстановленного коронарного кровотока) и является отражением повреждения микрососудистого русла [18; 19].

Данное осложнение развивается в половине случаев при ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и ассоциируется со значительным увеличением риска кардиальной смерти и неблагоприятного прогноза в отдаленном периоде [20]. При этом общая смертность пациентов по разным данным колеблется от 7 до 30% [21; 22].

В основе патогенеза развития феномена невосстановленного коронарного кровотока помимо ишемического и реперфузионного повреждения лежит дистальная атеротромботическая эмболизация периферического русла коронарных артерий фрагментами изъязвленной и разрушенной бляшки и/или тромба, возникающего после имплантации стента в процессе выполнения ЧКВ [23; 24; 25].

ИМПСТ в основном обусловлен острой окклюзией магистральной эпикардиальной коронарной артерии и, как правило, сопровождается восходящим тромбозом, соответствующим уровню не менее 3 по шкале TTG, причиной которого в подавляющем большинстве является разрыв богатой липидами атеросклеротической бляшки [8; 18]. Имплантация стента рекомендованным давлением в сохраняющийся большой объем тромботических масс неизбежно несет риск развития дистальной эмболизации и, как следствие, приводит к ухудшению перфузии миокарда [9; 26; 27].

Попытки предотвратить феномен невосстановленного коронарного кровотока с применением устройств дистальной защиты не продемонстрировали свою эффективность [28].

Данные по применению различных устройств мануальной аспирационной тромбэктомии свидетельствуют об отсутствии четких доказательств пользы или

вреда такого способа удаления тромботических масс [4; 25; 29]. Кроме того, необходимо учитывать, что в 35% случаев после применения устройств мануальной аспирационной тромбэктомии сохраняется высокая степень тромботической нагрузки [6]. Тем не менее применение таких устройств у пациентов с высокой степенью тромботической нагрузки ИСКА в концепции выполнения первичного ЧКВ может иметь большое значение [30].

Одним из относительно новых методов профилактики феномена невосстановленного коронарного кровотока является тактика отсроченного коронарного вмешательства (ОКВ). Методика ОКВ демонстрирует сопоставимую клиническую эффективность в общей когорте пациентов с ИМпСТ, в сравнении с тактикой немедленной имплантации стента [2; 31; 32]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению ИМпСТ от 2017 года данная методика имела весьма низкий класс и уровень доказательности (III B) [18; 33].

В настоящее время, в соответствии с клиническими рекомендациям по лечению острого ИМпСТ, как Европейского общества кардиологов, так и Российского кардиологического общества, место методики ОКВ не определено [3; 4; 9].

Однако применение метода ОКВ у пациентов с ИМпСТ, обусловленным именно массивной тромботической нагрузкой ИСКА, является патогенетически обоснованным и весьма перспективным. Вмешательство выполняется в два этапа: первый – это восстановление кровотока в ИСКА, второй этап – имплантация стента через несколько суток [18]. Такой подход дает теоретическую выгоду, поскольку предоставляет «терапевтическое окно», в течение которого на фоне восстановленного коронарного кровотока антиагрегантные и антикоагулянтные препараты воздействуют на тромб, способствуя его резорбции [34; 35], а также нивелируется спазм ИСКА, вызванный выбросом катехоламинов при острейшей фазе ИМ, что способствует лучшей корректировке диаметра стента [36].

## **СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В большинстве проведенных исследований показано, что методика ОКВ не улучшает клинические исходы и ассоциируется с большей частотой реваскуляризации целевого сосуда, но демонстрирует лучшие показатели оптимального финального коронарного кровотока у пациентов с массивной тромботической нагрузкой ИСКА [32; 37; 38].

Первое пилотное исследование, посвященное применению методики ОКВ с целью профилактики развития феномена невосстановленного коронарного кровотока, было проведено К. Isaaz в 2006 году [39]. Но прошло уже 15 лет, и на протяжении этого времени вышло не менее 7 рандомизированных и 10 обсервационных исследований, и до сих пор нет четкого понимания, когда и кому следует предлагать методику, не разработаны критерии отбора пациентов, не определен интервал времени по повторному вмешательству и весьма разрознены данные по фармакологическому сопровождению. Это диктует необходимость проведения комплексного исследования метода ОКВ, направленного на оптимизацию ведения пациентов с ИМпСТ, обусловленным массивным тромбозом ИСКА.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оптимизировать лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести мета-анализ клинических исследований, посвященных стратегии отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.
2. Определить безопасность и клинико-ангиографическую эффективность применения стратегии отсроченного коронарного вмешательства у пациентов

- с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.
3. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных клинико-ангиографических результатов эндоваскулярного лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии, с применением методики отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования.
  4. Разработать алгоритм отбора на применение методики отсроченного коронарного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивной тромботической нагрузкой инфаркт-связанной коронарной артерии.
  5. Выявить факторы риска, лабораторные предикторы и построить прогностическую модель развития массивного коронарного тромбоза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые в Российской Федерации выполнен мета-анализ клинических исследований, посвященных применению стратегии отсроченного коронарного вмешательства в сравнении с тактикой немедленной имплантации стента у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения методики отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, как в достижении оптимальной миокардиальной перфузии при оценке суррогатных ангиографических критериев (коронарного кровотока TIMI 3 и миокардиальной перфузии MBG 2), так и по «твердым» конечным точками (частота развития больших кардиальных событий).

Впервые разработан алгоритм отбора пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-

связанной коронарной артерии, на методику отсроченного коронарного вмешательства, определен оптимальный временной интервал и предложен вариант фармакологического сопровождения (Патент РФ № 2786150 «Способ профилактики феномена “no reflow” при стентировании коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом»).

В сравнительном исследовании впервые изучены отдаленные клинические исходы методик отсроченного коронарного вмешательства и тактики немедленной имплантации стента у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, с оценкой «твердых» конечных точек (общая смертность и частота развития больших кардиальных событий).

Впервые разработана прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (Патент РФ № 2792252 «Способ прогнозирования развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-ответственной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST»).

## **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Полученные результаты расширяют представления о характере течения и прогнозе у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, протекающим с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии.

Разработанный алгоритм отбора пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, позволит врачам выбрать оптимального кандидата на применение методики отсроченного коронарного вмешательства.

Продемонстрировано, что использование отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, в сравнении с тактикой немедленного стентирования коронарных артерий,

обеспечивает преимущество по частоте достижения оптимальной миокардиальной перфузии по данным ангиографии (TIMI, MBG) и инструментальных методов исследования (электрокардиография, эхокардиография) и не ухудшает клинические исходы в ближайшем и отдаленном периоде.

При применении стратегии отсроченного коронарного вмешательства в каждом втором случае удастся избежать имплантации стента в инфаркт-связанную коронарную артерию.

Представленная прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST позволит до проведения инвазивной коронарографии на основании лабораторных данных спрогнозировать массивный коронарный тромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии и тем самым заранее выбрать оптимальную тактику лечения.

Результаты исследования окажут положительное влияние, как в практическом, так и в теоретическом направлении, в изучении до сих пор не решенной проблемы феномена «невосстановленного коронарного кровотока».

Полученные результаты диссертационной работы используются в практическом здравоохранении, а именно, в инвазивных сосудистых центрах для лечения пациентов с острым коронарным синдромом, как на территории Московской области, так и в г. Москве (в отделениях рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», «Красногорская городская клиническая больница № 1», «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗ г. Москвы», Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии (НПЦИК) Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Полученные данные внедрены в учебный процесс кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), включены

в цикл лекций для преподавания дисциплин «Сердечно-сосудистая хирургия» и «Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение», читаемых для клинических ординаторов и аспирантов.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, является эффективной и демонстрирует преимущество по частоте достижения оптимальной миокардиальной перфузии по данным ангиографии (коронарного кровотока TIMI 3 и миокардиальной перфузии MBG 2–3) и инструментальных методов исследования (электрокардиография, эхокардиография) в сравнении с общепринятой тактикой немедленной имплантации стента.
2. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, позволяет в половине случаев избежать имплантации стента, тем самым снижается риск стент-ассоциированных событий в ближайшем и отдаленном периоде.
3. Стратегия отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, со стентированием и без имплантации стента является безопасной и не ухудшает прогноз, так как имеет сопоставимые клинические исходы по частоте общей смертности и определяется тенденция к преимуществу по большим коронарным событиям в сравнении с общепринятой тактикой немедленной имплантации стента.
4. Созданная прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза характеризуется высокой информативностью.

## ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

По теме диссертации всего опубликовано 14 печатных работ: из них 3 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, 7 – в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и/или Web of Science, 2 патента на изобретения Российской Федерации и 1 свидетельство о регистрации базы данных, 1 монография.

Результаты работы доложены на профильных конференциях: VI и VII Российских съездах интервенционных кардиоангиологов (Москва, 2017; Москва, 2024); V Всероссийской научно-практической конференции «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома» при поддержке инициативы «Stent save a life» (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019; Казань, 2022); XIV Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2021); IX Ежегодном трансрадиальном эндоваскулярном курсе (Екатеринбург, 2022); Школе эндоваскулярной хирургии «Молодые Молодым, и не только» (Москва, 2022; Москва, 2023); Первой Всероссийской научно-практической конференции «Визуализация и физиология в рентгенэндоваскулярной хирургии» (Москва, 2022); XXIV Московском Международном конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии (Москва, 2022); Московском областном съезде кардиологов и терапевтов (Москва, 2023); 19<sup>th</sup> International congress of update in cardiology and cardiovascular surgery (Стамбул, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась 13.12.2023 на заседании секции «Хирургия» ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ

Автор самостоятельно выбрал тему и определил концепцию и дизайн диссертационного исследования, его цель и задачи, обработал и проанализировал результаты, на основании которых сделал заключения и создал алгоритм и прогностическую модель. Принимал участие в большинстве выполненных

эндоваскулярных вмешательств, проводил отбор больных и дальнейшее наблюдение за ними как в ближайшем, так и в отдаленном периоде. Статистическая обработка выполнена при личном участии, написание научных статей и диссертационной работы выполнено автором лично.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 262 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, главы клинических примеров, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 386 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 30 таблиц и 60 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: первичное чрескожное коронарное вмешательство как «золотой стандарт» восстановления кровотока**

Несмотря на совершенствование методов лечения острого ИМпST, направленных на раннее восстановление кровотока в ИСКА посредством применения механических и фармакологических способов терапии, проблема оптимальной миокардиальной перфузии остается до конца не решенной.

В 1990-х годах приоритетной методикой лечения ИМпST была тромболитическая терапия (ТЛТ). Многочисленные исследования показали преимущество использования тканевого активатора плазминогена (tPA) и его рекомбинантных форм – альтеплазы, тенектеплазы и ретеплазы над фибрин-неспецифическими препаратами типа стрептокиназы [40; 41], которые обеспечивали более низкие показатели смертности и большую частоту реперфузии, преимущества внутривенного введения тромболитического препарата на догоспитальном этапе перед таковым же на госпитальном этапе [42; 43].

Однако до того как догоспитальный ТЛТ был выбран в качестве приоритетного метода терапии, несколько исследований продемонстрировали преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ [44; 45; 46; 47]. В частности, по результатам исследований PAMI [44] и GUSTO IIb [47] показано статистически значимое снижение смертности и повторного ИМ у пациентов, подвергнутых ЧКВ, по сравнению с ТЛТ (5,1 и 12%;  $p = 0,02$  и  $9,6\%$  и  $13,6\%$ ;  $p = 0,033$  соответственно). Впоследствии в мета-анализе, включившем данные о 7739 пациентах, установлено, что в группе первичного ЧКВ по сравнению с группой фибрин-специфических тромболитиков ниже смертность ( $p = 0,01$ ), ниже вероятность повторного ИМ ( $p < 0,0001$ ), всех видов инсульта ( $p = 0,0019$ ). Преимущество ЧКВ проявляется как в краткосрочном (< 6 мес.), так и в долгосрочном периоде (6–18 мес.). Вместе с тем не было продемонстрировано

преимущество ЧКВ перед терапией стрептокиназой в снижении всех видов инсульта ( $p = 0,078$ ), в том числе геморрагического ( $p = 1,0$ ) [48]. Аналогично, другой мета-анализ с общей выборкой в 194 000 пациентов также выявил преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ в терапии ИМпСТ, при этом первичное ЧКВ при анализе рандомизированных исследований ( $n = 8140$ ) при длительном периоде наблюдения ( $\geq 1$  года) было ассоциировано со снижением смертности на 24% (отношение шансов (ОШ) 0,76, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,58–0,95) и повторного инфаркта на 51% (ОШ 0,49, 95% ДИ: 0,32–0,66) [49].

Главные достоинства ЧКВ в терапии ИМпСТ – это в первую очередь более частое (до 90%) достижение кровотока уровня 3 по шкале ТИМІ и более низкий риск развития больших (внутричерепных) кровоизлияний, что имеет важное значение для пациентов высокого риска как ишемических, так и геморрагических событий. Используется и так называемая фармакоинвазивная стратегия: когда время от первого медицинского контакта до предполагаемого открытия коронарной артерии превышает 120 мин, проводят ТЛТ с последующим ЧКВ в период от 2 до 24 ч. В том случае если ТЛТ считается неэффективной, необходимо незамедлительное проведение ЧКВ – так называемого «спасительного» ЧКВ [3; 33; 50].

Ряд мета-анализов подтверждает эффективность фармакоинвазивной стратегии в терапии ИМпСТ по сравнению с ТЛТ без стентирования. Так, согласно результатам мета-анализа [51], раннее ЧКВ после эффективной ТЛТ снизило частоту повторного инфаркта на 36% (ОШ 0,64, 95% ДИ: 0,40–0,98;  $p = 0,01$ ) и комбинированной конечной точки смерти/повторного инфаркта – на 29% (ОШ 0,71, 95% ДИ: 0,52–0,97;  $p = 0,03$ ) по сравнению с ТЛТ без последующего ЧКВ. По данным другого крупного ( $n = 1059$ ) исследования [52], фармакоинвазивная стратегия имеет клиническое преимущество перед ТЛТ теноктеплазой у пациентов с ИМпСТ по снижению комбинированной конечной точки (смерть, повторный инфаркт, сердечная недостаточность и кардиогенный шок) через 30 дней (11 и 17,2%;  $p = 0,004$ ). Правда, не было показано различий

в снижении смертности в отсроченном периоде 6–12 мес. (4,8 и 5,4%; ОШ 0,88, ДИ 95%: 0,62–1,25;  $p = 0,48$ ) [51] и в частоте встречаемости кардиальных осложнений ( $p = 0,41$ ) либо в необходимости повторной реваскуляризации (19,3 и 17,9%;  $p = 0,61$ ) в течение 7 лет наблюдения [53].

Некоторые исследования были посвящены оценке клинической выгоды другой стратегии лечения ИМпСТ, так называемого облегченного ЧКВ, когда введение полной или частичной дозы фибринолитического препарата на фоне стандартной терапии антикоагулянтами и дезагрегантами предусматривало проведение ЧКВ как можно раньше ( $< 2$  ч). Основное отличие фармакоинвазивной терапии от облегченного ЧКВ – проведение процедуры не ранее чем через 3 часа после эффективной ТЛТ с целью снижения осложнений, связанных с развитием кровотечения [54]. Однако согласно результатам исследования ASSENT-4 PCI, включившего данные 1667 пациентов [55], в группе облегченного ЧКВ (после ТЛТ) 30-дневная смертность была выше, чем в группе первичного ЧКВ (19% и 13% соответственно;  $p = 0,0045$ ), значительно больше была частота инсультов (1,8% (15 из 829) против 0;  $p < 0,0001$ ), ишемических сердечных осложнений, таких как повторный инфаркт (6% (49 из 805) против 4% (30 из 820);  $p = 0,0279$ ) или повторная реваскуляризация целевого сосуда (7% (53 из 805) против 3% (28 из 818);  $p = 0,0041$ ) в течение 90 дней. Вероятно, это связано с тем, что у группы облегченного ЧКВ процедура стентирования проводилась в условиях повышенной активности тромбина, возникающей в условиях в том числе ограниченного использования блокаторов гликопротеина (GP) Пь/Ша [22; 55; 56].

Определенный интерес в терапии “no reflow” при ИМпСТ представляют данные, посвященные применению регионарного тромболизиса. Результаты рандомизированных исследований [57; 58; 59; 60; 61], в протокол которых включено интракоронарное введение тромболитиков после реваскуляризации, не демонстрируют преимущества перед стандартной терапией. Индекс микрососудистого сопротивления [57; 61] и пиковые уровни сывороточного тропонина I [59] были значимо ниже в группах с ТЛТ, а частота больших

значимых кровотечений не различалась. Однако исследования [57; 58; 59; 60; 61] не демонстрируют статистически значимого преимущества при анализе больших кардиальных осложнений (MACE) по прошествии 3–6 месяцев, и проведенный систематический обзор [62] свидетельствует о безопасности, но также не подтверждает большей эффективности такого способа проведения ТЛТ.

Вместе с тем последний опубликованный мета-анализ 13 рандомизированных клинических исследований (1797 пациентов, включая 897 пациентов, получивших внутрикоронарно рекомбинантную человеческую проурокиназу) [63], позволил показать благоприятный эффект в отношении снижения выраженности проявлений феномена “slow / no reflow”. Так, отмечено статистически значимое увеличение частоты достижения кровотока TIMI 3 (ОШ 1,16, 95% ДИ: 1,07–1,25;  $p = 0,0003$ ), перфузии миокарда 3-й степени (ОШ 1,39, 95% ДИ: 1,12–1,74;  $p = 0,004$ ), резолюции сегмента ST (ОШ 1,23, 95% ДИ: 1,10–1,36;  $p = 0,0002$ ). Более того, было отмечено улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики и снижение больших неблагоприятных кардиальных событий (ОШ 0,68, 95% ДИ: 0,56–0,82;  $p < 0,0001$ ) [63; 64].

И еще одно исследование [65], не вошедшее в данный мета-анализ, свидетельствует о положительном влиянии внутрикоронарной ТЛТ на предотвращение феномена “slow / no reflow”. Внутрикоронарный тромболизис проводился с использованием тенектеплазы в низких дозах ( $15 \pm 5$  мг), был достигнут поток TIMI 3 у 91,67% и TIMI 2 – у 8,33% пациентов. Основным фактором риска было курение табака у 41,67%, а основным осложнением – левожелудочковая недостаточность у 33,33%. Однако это было ретроспективное наблюдательное исследование, включавшее 1020 взрослых пациентов, в котором лишь 37,25% пациентов перенесли ЧКВ, из них только 10% – ЧКВ по поводу острого ИМпST. Кровоток TIMI 3 был выявлен у 79,17% пациентов и TIMI 2 – у 20,83% [65].

Весьма перспективной представляется методика лечения, описанная в рандомизированном исследовании DISSOLUTION [66], когда урокиназу вводили селективно в тромб с последующей ручной тромбоаспирацией

и стентированием. В группе ТЛТ статистически значимо чаще достигался кровоток TIMI flow grade 3 (90 и 66%;  $p = 0,008$ ), MBG  $> 2$  (68 и 45%;  $p = 0,028$ ), чаще встречалась резольюция сегмента ST  $> 70\%$  (82 и 55%;  $p = 0,006$ ). При этом больших значимых кровотечений зафиксировано не было. Важно, что по прошествии 6-месячного периода наблюдения большие кардиальные осложнения (MACE) реже встречались в группе ТЛТ (6 и 21%;  $p = 0,044$ ). Более того, и через 5 лет большие кардиальные осложнения (MACE) были также статистически значимо ниже в группе ТЛТ ( $p = 0,023$ ) [67]. Таким образом, исследования с внутривенной ТЛТ малы, разнятся по препаратам, дозам, технике введения, не позволяют сделать окончательного заключения об эффективности, но во всяком случае методика безопасна.

Важно подчеркнуть, что за последние десятилетия происходили изменения и в самой процедуре ЧКВ. Было продемонстрировано, что имплантация голометаллических стентов (без лекарственного покрытия), по сравнению с баллонной ангиопластикой, приводила к меньшему риску развития повторных ИМ и необходимости повторной реваскуляризации целевых сосудов, однако это не сопровождалось снижением общей смертности [68; 69].

Современный стандарт терапии острого ИМпСТ – экстренное ЧКВ с рутинной имплантацией стента с лекарственным покрытием – позволил снизить необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда по сравнению с голометаллическими стентами [3; 33; 70].

Таким образом, существуют убедительные доказательства преимущества первичного ЧКВ с рутинным стентированием коронарных артерий над ТЛТ в терапии острого ИМпСТ. Однако ТЛТ все еще остается запасной терапевтической стратегией в случае невозможности транспортировки больного в течение 120 минут в лечебное учреждение с наличием отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения с круглосуточным режимом работы, и, как уже указывалось, ТЛТ должна закончиться имплантацией стента в целевой сосуд в рамках фармакоинвазивной стратегии.

## **1.2. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (феномен “slow / no reflow”) как осложнение эндоваскулярной реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST**

*Феномен “slow / no reflow”, или «феномен замедленного / невосстановленного кровотока»* – это нарушение тканевой перфузии сердечной мышцы, несмотря на успешное восстановление просвета коронарной артерии, в отсутствие ангиографически видимого субстрата (гемодинамически значимого стенотического поражения, тромботических масс, диссекции интимы) для распространения магистрального кровотока по артерии. В 2024 году исполнится 50 лет с момента первого описания R.A. Kloner и соавт. феномена “slow / no reflow” в эксперименте на собаках при остром ишемическом повреждении [71], и несмотря на достаточно длительную историю исследований нельзя сказать, что достигнуто отчетливое понимание природы рассматриваемого явления. За эти годы проведены многочисленные исследования с целью установления частоты возникновения феномена “no reflow”, его клинической значимости, изучения патогенеза, поиску способов его предотвращения. Пик проведенных исследований относится к первому и второму десятилетиям 2000-х. Частота возникновения феномена “slow / no reflow” значительно варьирует по данным разных авторов и может колебаться в диапазоне от 10 до 50% случаев [14; 15; 72; 73; 74; 75]. Различия в частоте выявления феномена “no reflow” могут быть отчасти связаны с методом оценки, его чувствительностью. В настоящее время в клинической практике используют различные методы – от электрокардиографической (ЭКГ) оценки после установки стента до ангиографической и совсем недавно введенных новых методов визуализации, таких как контрастная эхокардиография миокарда (МСЕ) [76], магнитно-резонансная томография сердца (CMRI) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [77; 78]. Значимость этих различий можно продемонстрировать несколькими примерами. Так, последний анализ исследования TOTAL показал значительные расхождения между частотой выявления феномена “no reflow” по данным операторов и по позднее проведенной ангиографической оценке [79].

Полипроекционная количественная КАГ позволяет оценивать объем и размер тромба; большая масса тромба позволяет предсказывать риск феномена “no reflow” и своевременно применять профилактические стратегии [80].

Таким образом, истинная частота развития феномена “no reflow” не установлена и зависит от применяемого метода. Данное состояние развивается во время или непосредственно после процедуры ЧКВ. Клинически может проявляться рецидивом болей в груди, одышкой, развитием кардиогенного шока, жизнеугрожающих аритмий [5]. Поскольку миокард остается в состоянии гипоперфузии, данное осложнение ассоциируется с увеличенным размером ИМ, патологическим ремоделированием, удлинением сроков госпитализации, большей частотой возникновения кардиогенного шока и более высокой смертностью, как в краткосрочном, так и в отдаленном периоде [6; 20; 79; 81; 82; 83; 84; 85]. Даже через 5 лет после ОКС перенесенный феномен “no reflow” обуславливает более высокий уровень смертности – практически вдвое больший по сравнению с теми, кто не имел этого феномена (18,2% против 9,5% соответственно; ОШ 2,02; 95% ДИ: 1,44–2,82;  $p < 0,001$ ) [20].

Патогенез феномена “slow / no reflow” сложен и до конца не изучен. Предполагается, что этот феномен может развиваться по двум сценариям: с преобладанием обратимых (функциональных) нарушений перфузии миокарда, например, при преобладании спазма артерий, или же с преобладанием необратимых (анатомических) факторов развития, например, при преобладании компонента дистальной эмболизации фрагментами тромба или атеросклеротической бляшки [86]. Подтверждением существования этих двух вариантов служат данные о том, что у отдельных пациентов с феноменом “slow / no reflow” (61%) в отдаленном периоде наблюдения ( $7,5 \pm 5,6$  мес.) регистрируют улучшение перфузии миокарда и увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [86]. Проведение контрастной эхокардиографии (ЭхоКГ) непосредственно после ЧКВ или ТЛТ и в отдаленный период (1 мес.) также показало, что у части пациентов феномен “slow / no reflow” подвергается самостоятельной регрессии, что, вероятно, связано индивидуальными

особенностями и с разной выраженностью вклада патогенетических факторов [87].

Обратимость феномена “no reflow” связывают с различными факторами, к которым можно отнести: 1) ишемическое повреждение; 2) реперфузионное повреждение; 3) дистальную эмболизацию; 4) индивидуальную предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла.

### **Ишемически-реперфузионные повреждения в развитии феномена “slow / no reflow”**

В первую очередь вероятность развития “slow / no reflow” связана с длительностью предшествующей ишемии миокарда. Известно, что чем дольше продолжается период ишемии, тем более выражено повреждение миокарда. Согласно существующим данным [88], увеличение времени задержки в проведении реперфузионной терапии приводит к увеличению вероятности развития “slow / no reflow”, а также коррелирует с размером вовлеченного участка миокарда. В связи с этим большое значение придается правильной организации системы оказания помощи с преимущественным прямым поступлением пациентов с ИМпСТ в инвазивные центры. Задержка по времени более 180 мин существенно увеличивает смертность пациентов с ИМпСТ [89], и время догоспитальной задержки значимо коррелирует с общим временем ишемии [90]. Аналогичные данные имеются об увеличении времени болевого синдрома, общее время ишемии четко коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции и выявлением признаков феномена “no reflow” [91; 92].

Анализ демографических и лабораторных факторов у пациентов с ИМпСТ (306 человек, 193 мужчины средний возраст  $56,41 \pm 11,8$  года) показал, что в группе имевших феномен “no reflow”, диагностированном по данным TIMI flow, были значительно большими время от появления симптомов до процедуры, время от двери до процедуры [93].

По данным систематического обзора, время ишемии более 4–6 ч увеличивает риск развития феномена “no reflow” в 1,147–4,655 раза [94].

В исследовании DEFER-STEMI [95], как и в исследовании DANAMI 3-DEFER [32], время от начала болей до КАГ составило около 3 часов. Показано, что сокращение времени ишемии [96], а также изначальный коронарный кровоток уровня TIMI 3 [97] ассоциируются с регрессией феномена микрососудистого повреждения.

Первоначальное ишемическое повреждение создает основу для последующего реперфузионного повреждения. Ишемическое повреждение затрагивает как миокардиальные клетки, так и эндотелиоциты. Повреждение эндотелиальных клеток приводит к экстравазации плазмы и форменных элементов крови и как результат – к развитию интерстициального отека [98; 99]. Мембраны набухших эндотелиоцитов выпячиваются в просвет микрососудов, увеличивая сопротивление кровотоку, снижая перфузию миокарда [99]. Кроме того, уменьшается образование оксида азота эндотелием, что ведет к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации. Ишемия приводит к набуханию и некрозу кардиомиоцитов, что также ведет к компрессии просвета микроциркуляторного коронарного русла [11; 99].

Известно, что возобновление тока крови (реперфузия) является самым эффективным способом прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда. Вместе с тем начальный этап реперфузии может приводить к необратимому повреждению кардиомиоцитов [100]. В период реперфузии происходят миграция нейтрофилов в микроциркуляторное русло миокарда, адгезия и миграция клеток в окружающую ткань. Активированные нейтрофилы высвобождают активные формы кислорода, протеолитические ферменты и различные провоспалительные цитокины, которые непосредственно повреждают микрососуды и ткань миокарда. Нейтрофилы при взаимодействии с тромбоцитами, вероятно, могут приводить к образованию агрегаций, механически препятствующих току крови [22; 101; 102]. Выделяемые поврежденными эндотелиальными клетками, тромбоцитами и нейтрофилами вазоактивные вещества могут приводить к развитию устойчивого спазма сосудов микроциркуляторного русла миокарда [22; 103].

В свою очередь, медиаторы воспаления участвуют в сложном процессе взаимодействия между нейтрофилами, тромбоцитами и эндотелием. Так, при реперфузии происходит выделение фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) лейкоцитами. За счет антагонизма TNF- $\alpha$  с эндотелий-релаксирующим фактором (EDRF) снижается эндотелий-зависимый резерв коронарного кровотока [104]. Согласно данным K. Fujiuchi и соавт. [105], интерлейкин (ИЛ)-1-бета также играет важную роль в развитии ишемически-реперфузионного повреждения. Как показали авторы на экспериментальной модели у животных с подавленной экспрессией генов ИЛ-1-альфа/бета, антагониста рецептора ИЛ-1, наблюдается снижение воспаления, вызванного ишемией. G. Niccoli и соавт. [106] указывают на роль экспрессии белка селектина на поверхности клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов в развитии микроциркуляторной обструкции. Наконец, согласно данным D.L. Carden и соавт. [107], в течение нескольких минут после реперфузии происходит обострение воспалительного процесса в результате смещения баланса между оксидом азота и супероксидом в пользу супероксида. Причина этого – увеличение продукции ксантиноксидазы нейтрофилами, эндотелиальными клетками и кардиомиоцитами [22].

Вместе с тем в период реперфузии происходит возрастание дисбаланса ионов и жидкости в кардиомиоцитах. Основная причина – постишемические и реперфузионные расстройства энергообеспечения клетки. Так, во время ишемии увеличивается внутриклеточное содержание натрия ( $\text{Na}^+$ ) из-за накопления катионов водорода ( $\text{H}^+$ ), который обменивается через  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник. Последующий обмен  $\text{Na}^+$  на более заряженный кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ ) через  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник ведет к неконтролируемому накоплению  $\text{Ca}^{2+}$ , выраженному сокращению миофибрил и сжатию кардиомиоцитов, а также стимулирует открытие митохондриальной  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой поры, что еще больше усиливает перегрузку кальцием. При последующей реперфузии, когда осмоляльность быстро стабилизируется, повышенные концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  ведут к набуханию клеток и разрыву их мембран [22; 100; 108; 109].

С морфологической точки зрения реперфузия ишемизированной ткани приводит к отеку и увеличению толщины миокарда, что также потенцирует развитие “slow / no reflow” из-за механического сдавления сосудов [22; 110].

Эти фундаментальные работы послужили основой для проведения многочисленных экспериментальных и клинических исследований, направленных на предупреждение или коррекцию ишемически-реперфузионных нарушений. Так, проводились в различных режимах манипуляции с повторными эпизодами ишемии/реперфузии до, во время или сразу после восстановления кровотока. Предпосылками служили данные о том, что стабильная стенокардия в анамнезе, предынфарктная стенокардия может оказывать защитный эффект на миокард, поскольку действует по принципу ишемического прекондиционирования [111; 112; 113]. Высказывалось предположение, согласно которому ишемическое прекондиционирование оказывает благоприятное воздействие на функционирование микрососудистого русла [114; 115].

Мета-анализ показал, что посткондиционирование после первичного ЧКВ, вызванное транзиторной ишемией коронарных артерий, у пациентов с ИМпST может снизить биомаркеры повреждения миокарда и улучшить сердечную функцию [116]. В рандомизированном исследовании J.H. Traverse и соавт. [117] не было показано влияния посткондиционирования в отношении размера инфаркта, индекса спасенного миокарда и функции ЛЖ по сравнению с обычным ЧКВ в раннем периоде ИМпST. Однако посткондиционирование было связано с улучшением ремоделирования ЛЖ через 1 год наблюдения, особенно у пациентов с микрососудистой обструкцией [117].

Однако исследования POST и DANAMI 3-i POST показали, что ишемическое посткондиционирование не улучшает реперфузию миокарда и клинические исходы [118; 119].

Была предложена другая методика, имитирующая посткондиционирование с длительным раздуванием баллона (30 с) после установки стента, и получен хороший эффект по снижению частоты “no reflow” и степени микроваскулярной обструкции [120]. Дистантное кондиционирование (англ. remote ischemic

conditioning) вызывает большой интерес у исследователей, однако результаты пока не утешительны.

### **Дистальная эмболизация**

Несмотря на все многочисленные попытки фармакологической коррекции, проблема “no reflow” остается актуальной, по-видимому, в связи с тем, что дистальная эмболизация и микроваскулярная обструкция вносят свой существенный вклад в развитие феномена “no reflow”.

Субстратом дистальной эмболизации служат частички разрушившегося тромба и/или атеросклеротической бляшки, в результате чего происходит дальнейшее снижение кровотока, и возникает ишемия на микрососудистом уровне [121; 122; 123]. Наиболее важными являются эмболы достаточно крупного размера (200 мкм и более) [124], которые ведут к развитию инфаркта за счет окклюзии преартериол. В том случае когда окклюзии подвергается более 50% коронарных капилляров, перфузия миокарда необратимо снижается [122; 123; 125].

Согласно результатам мета-анализа, изначальный кровоток TIMI  $\leq 1$  и массивный коронарный тромбоз TIMI  $\geq 4$  являются наиболее значимыми факторами развития феномена “no reflow” [75]. Связь между высокой тромботической нагрузкой, оцененной по данным ангиографии, и частотой развития феномена “no reflow”, а также с последующими неблагоприятными событиями подтверждается и в других исследованиях [126; 127]. При этом отмечается, что уровень коронарного тромбоза во многом определяет не только частоту развития феномена “no reflow”, но и его возможную обратимость. Так, массивный коронарный тромбоз по шкале TIMI thrombus grade  $\geq 4$  ассоциируется с необратимым нарушением перфузии миокарда (необратимый “no reflow”) ( $p < 0,001$ ) [97], а также является независимым предиктором развития “no reflow” ( $p = 0,03$ ) [128; 129].

Следует отметить, что в последние годы развиваются новые методы, позволяющие характеризовать структуру тромбов, которые могут представлять

ценность в изучении патогенеза феномена “no reflow” и стратификации риска пациентов. Показано, что у пациентов с феноменом “no reflow” и микроваскулярной обструкцией, оцененной при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 7 дней после ЧКВ, объем тромба был значительно больше, чем у пациентов без микроваскулярной обструкции ( $5,85 \text{ мм}^3$  [2,05–16,71] против  $1,88 \text{ мм}^3$  [1,03–6,92];  $p = 0,009$ ) [80]. Применение компьютерной микротомографии у пациентов с ИМпСТ показало, что объем и поверхность извлеченного при аспирации тромба статистически значимо коррелирует с дистальной эмболизацией ( $p = 0,007$  и  $p = 0,028$  соответственно), с риском развития феномена “no reflow” ( $p = 0,006$  и  $p = 0,002$  соответственно), ангиографически выраженным остаточным тромбозом ( $p = 0,007$  и  $p = 0,002$  соответственно) [130]. У пациентов с резoluцией сегмента ST  $< 30\%$  значимо чаще аспирировали тромбы с большим объемом ( $p = 0,042$ ) и поверхностью ( $p = 0,023$ ). В то же время плотность тромба не связана с риском развития феномена “slow / no reflow” и резoluцией сегмента ST ( $p = 0,451$ ), хотя повышение плотности тромба коррелирует с более низким препроцедуральным значением кровотока TIMI ( $p < 0,001$ ) [130], и независимо связана с более высоким риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [131]. После многофакторного анализа независимыми предикторами объема тромба оказались исходный диаметр сосуда (RVD) ( $p = 0,011$ ), правая коронарная артерия (ПКА) ( $p = 0,039$ ) и курение ( $p = 0,027$ ), тогда как RVD ( $p = 0,018$ ) и ПКА ( $p = 0,019$ ) были прогностическими факторами для поверхности тромба [130].

Гиперспектральная визуализация коронарных тромбов, аспирированных у 306 пациентов с ИМпСТ, показала, что спектральные характеристики хорошо коррелируют с индексом микроциркуляторного сопротивления ( $R^2: 0,80$ ,  $p < 0,0001$ ) и микрососудистой обструкции ( $R^2: 0,64$ ;  $p = 0,02$ ) [132].

Следует отметить, что несмотря на всю привлекательность новых методов для изучения патогенеза возможность их применения в остром периоде ИМ затруднена, и в настоящее время они не могут быть использованы для принятия решения о тактике ведения пациентов с ИМпСТ. В клинической практике

в ситуации первичного восстановления кровотока наилучший способ прогнозирования феномена “no reflow” – это прямые ангиографические критерии массивного тромбоза.

### **Клинико-лабораторные факторы, предрасполагающие к повреждению микроциркуляторного русла и развитию феномена “slow / no reflow”**

#### *Ангиографические предикторы развития феномена “slow / no reflow”*

Н.К. Yip и соавт. описали ангиографические предикторы развития “no reflow”, среди которых выделили следующие: 1) ангиографический тромб с наибольшим линейным размером, более чем втрое превышающим диаметр контрольного просвета ( $p < 0,001$ ); 2) паттерн «среза» (морфология поражения с резким срезом без конуса перед окклюзией;  $p < 0,001$ ); 3) паттерн «конуса» (морфология поражения с коническим концом перед окклюзией;  $p = 0,002$ ); 4) наличие значительного тромба (около 5 мм линейного размера) проксимальнее окклюзии ( $p < 0,001$ ); 5) наличие флотирующего тромба проксимальнее окклюзии ( $p < 0,001$ ); 6) стойкая контрастная среда дистальнее обструкции ( $p < 0,001$ ); 7) контрольный диаметр просвета ИСКА  $\geq 4,0$  мм ( $p < 0,001$ ) [133]. Все эти критерии были независимыми предикторами “slow / no reflow” в общей выборке из 794 пациентов, перенесших ЧКВ. Согласно результатам другого исследования [134], наличие на ангиограммах критериев, предложенных Н.К. Yip и соавт., является независимым предиктором объема тромботического материала, захваченного противоэмболическим устройством при ЧКВ [22].

Еще одним важным фактором развития феномена “no reflow” оказался размер подвергнутого ишемии миокарда. В работе [135] отмечается, что наличие окклюдизирующего поражения в проксимальной части передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) сочетается с более частым развитием феномена “slow / no reflow”, чем поражение ее более дистального участка (62 и 48,3% соответственно;  $p = 0,06$ ). Согласно данным исследования [136], поражение ПМЖВ является независимым предиктором развития “no reflow”. Аналогично и в работе [137]

показано, что поражение левой нисходящей артерии чаще приводит к развитию феномена “slow / no reflow”, чем любых других коронарных артерий.

### *Морфологические (инвазивные) предикторы*

Существуют определенные морфологические критерии бляшки, позволяющие предсказать развитие “no reflow”. Среди пациентов, у которых разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки был основным механизмом развития острого ИМпСТ, внутрисосудистые методы визуализации, такие как оптическая когерентная томография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование, позволяют предсказать развитие феномена “no reflow” [8; 73].

Оптическая когерентная томография может быть весьма полезным методом для определения разрыва бляшки как причины ИМпСТ, при этом отмечают, что именно в этой группе по сравнению с группой без разрыва бляшки чаще развивается феномен “slow / no reflow” (37% против 16%;  $p = 0,032$ ), дистальная эмболизация (24% против 6%;  $p = 0,032$ ), микрососудистая обструкция (39% против 19%;  $p = 0,039$ ) и нарушение кровотока степени 3 (28% против 15%) и 4 (45% против 13%;  $p < 0,001$ ) [138].

Предикторами “no reflow” является индекс липидного ядра атеросклеротической бляшки при оптической когерентной томографии  $> 3500$  (AUC 0,77;  $p < 0,001$ ), при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании – протрузия бляшки  $> 81,5$  (AUC 0,70;  $p = 0,002$ ) [73; 139].

Интракоронарная спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона, которая выявляет бляшки, богатые липидами, с высокой чувствительностью и специфичностью, показала, что большое липидное ядро в бляшке, оцененное по максимальному индексу нагрузки липидного ядра в сегментах диаметром 4 мм ( $\max\text{LCVI } 4 \text{ мм} > 400$ ) для каждого целевого сосуда, ассоциировано с микрососудистой обструкцией после первичного ЧКВ (ОШ 24,7, 95% ДИ: 2,5–248,0;  $p = 0,006$ ) [140]. В дальнейшем эти же авторы установили, что у пациентов с небольшим липидным ядром по сравнению с пациентами, имевшими бляшку с большим липидным ядром, на протяжении медианы наблюдения 31 мес. [Q1–

Q3: 19–48 мес.] реже регистрировали кровоток TIMI flow grade 0 или 1 до ЧКВ (62% против 75%;  $p = 0,007$ ), феномен “slow / no reflow” сразу после ЧКВ (5% против 11%;  $p = 0,039$ ); небольшое липидное ядро было предиктором выживаемости без MACE (ОШ 0,36, 95% ДИ: 0,13–0,98;  $p = 0,046$ ) [141]. Аналогичные данные о взаимосвязи между высокой липидной нагрузкой бляшки, развитием феномена “slow / no reflow” и неблагоприятными исходами получены в другом исследовании [142].

Не только диаметр пораженного сосуда и протяженность поражения [124], но и длина установленного стента может оказывать влияние на развитие феномена “no reflow” [91; 143; 144].

Интересно, что сама техника проведения ЧКВ может быть причиной развития феномена “slow / no reflow”. В частности, в мета-анализе 12 исследований (9331 пациент) показано, что предилатация может увеличивать частоту феномена “slow / no reflow” по сравнению с прямым стентированием [145]. Аналогичные данные получены И.С. Бессоновым и соавт. [146], согласно которым предилатация по сравнению с прямым стентированием может выступать независимым предиктором развития феномена “slow / no reflow”. Анализ данных 1003 пациентов с ИМпСТ с помощью проведения бинарной логистической регрессии показал: при предилатации ОШ возникновения феномена составляет 3,39 при 95% ДИ от 1,83 до 6,28 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с прямым стентированием [145].

Предположительно, при предилатации происходит воздействие на бляшку, которое приводит к ее частичному разрушению, и эти разрушенные частички вызывают дистальную эмболизацию, что в полной мере проявляется и при проведении тромбаспирации. При прямом стентировании бляшка плотно прижимается к стенке артерии и лишена возможности вызвать дистальную эмболизацию.

*Предикторы индивидуальной предрасположенности  
к повреждению микроциркуляторного русла*

Известно, что ИМ, как многие сердечно-сосудистые заболевания, носит возрастзависимый характер и часто происходит у людей старших возрастных групп, имеющих по определению много сопутствующих сердечно-сосудистых и несердечно-сосудистых заболеваний [147; 148].

Возраст является одним из основных факторов, определяющих неблагоприятный исход при ИМ. У пожилых людей по разным причинам реже используют инвазивную стратегию, в том числе в связи с большим числом коморбидных состояний, несмотря на имеющиеся доказательства эффективности и безопасности этой стратегии даже у очень пожилых и старых людей [149; 150; 151; 152].

Полагают, что возраст более 60 лет увеличивает риск развития феномена “no reflow” в 1,5–2,5 раза [94]. Аналогично по данным M. Namazi и соавт., возраст более 62,5 лет и уровень креатинина в сыворотке крови более 0,89 мг/дл могут оптимально предсказать развитие феномена “no reflow” [93].

Возраст так же, как и другие классические и хорошо известные факторы сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), курение, мужской пол, неблагоприятный семейный анамнез, связанный с ишемической болезнью сердца, и др.), может играть существенную роль в формировании большой тромботической нагрузки и развитии феномена “no reflow”, в частности в связи с имеющейся эндотелиальной дисфункцией [5; 153; 154; 155; 156; 157; 158] и повышенной жесткостью крупных артерий эластического типа [91; 159; 160; 161; 162].

Старение, АГ, СД, инсулинорезистентность, атеросклероз прерывают главные кардиопротективные сигнальные пути, схожие с эффектами прекондиционирования и посткондиционирования [163].

Показано, что эндотелиальная дисфункция, диагностированная при пробе с реактивной гиперемией, часто встречается у пациентов с феноменом “no reflow” и может быть предиктором его развития [92]. Следует отметить, что нарушение

функции эндотелия носит системный характер, и выявляемые изменения той или иной пробой свидетельствуют о нарушении в разных отделах сердечно-сосудистой системы, в том числе и в коронарных сосудах, являясь причиной снижения резерва коронарного кровотока.

На частоту развития феномена “slow / no reflow” влияет большая длительность СД, степень компенсации, оцененная по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), а также выраженность предшествующего атеросклеротического поражения коронарных артерий [164].

Не только СД, но и острая гипергликемия при ИМ связана с развитием феномена “no reflow” [165]. У пациентов с “no reflow” отмечается достоверно более высокий уровень глюкозы, чем у пациентов без указанного осложнения ( $209 \pm 79$  и  $159 \pm 56$  мг/дл соответственно;  $p < 0,0001$ ). Указывают, что уровень глюкозы в крови  $> 8$  ммоль/л (ОШ 1,386, 95% ДИ: 1,007–1,908;  $p = 0,045$ ) был связан с возникновением “no reflow” [129]. В основном это обусловлено тем, что гипергликемия активирует систему коагуляции и снижает возможность инсулинзависимой системы фибринолиза [166; 167; 168]. Причем это касается не только пациентов с СД, но и без СД. Стресс-индуцированная гипергликемия отражает высокую адреналовую активацию и срыв компенсаторных механизмов [169].

По данным И.С. Бессонова и соавт., и при СД, и при гипергликемии (более медианного значения 7,52 ммоль/л) частота развития феномена “no reflow” увеличивается практически вдвое (6,9 и 3,6%;  $p = 0,009$ ) [170].

Другим рассматриваемым фактором является гиперхолестеринемия, которая сама по себе усугубляет реперфузионное повреждение за счет развития эндотелиального окислительного стресса [170]. Однако в одной из последних работ показано, что у пациентов с феноменом “slow / no reflow” происходят значимые изменения в метаболизме липидов. В основном это касается трех классов липидов: фосфатидилхолин (PC), алкилфосфатидилхолин (PC(O)) и сфингомиелин (SM 41:1 и SM 41:2). Полагают, что изменения липидного метаболизма тесно связаны с TNF- $\alpha$ , который является ключевым регулятором

повреждения через сигнальные пути, связанные с выработкой активных форм кислорода, синтеза оксида азота (NO) или активацией сфингомиелиназы и образованием церамидов [139; 172].

В связи с тем, что уровень церамидов с высокой степенью достоверности коррелирует с объемом аспирированных тромбов, высокой тромботической нагрузкой и худшим препроцедуальным и постпроцедуальным кровотоком TIMI, высказывают даже предположение, что количественное определение церамидов C24:0 и C24:1 и очень длинноцепочечных церамидов C18–C20 и C26 может улучшить стратификацию риска у пациентов с ИМпСТ и способствовать индивидуальному подходу в клинической практике [173].

Рассматривают и некоторые другие клинические факторы, которые могут предрасполагать к развитию феномена “no reflow”. В частности, наличие фибрилляции предсердий так же, как и сниженная функция почек, независимым образом связаны с развитием феномена “no reflow” [91; 174].

Важно, что у этой категории пациентов есть особенности формирования тромба, которые заключаются в повышенной плотности сгустка, увеличенном диаметре волокон и количестве протофибрилл, ускоренном образовании фибриновых сгустков и полимеризации [175; 176].

Тяжесть клинического состояния пациента – низкое АД [124], более тяжелый класс по Killip и кардиогенный шок – также считаются предикторами “no reflow” [91; 169; 177].

Многочисленные исследования, как показано выше, связывают возникновение феномена “no reflow” с воспалением, поэтому многими исследователями проводились работы по установлению лабораторных параметров, которые предрасполагают к развитию этого неблагоприятного осложнения. В связи с развитием лабораторной техники, компьютеризацией лабораторий, возможностью хранения больших объемов информации, автоматического расчета различных индексов широко стали развиваться исследования по использованию лабораторных маркеров для оценки тяжести и прогноза при различных заболеваниях. Так, анемия, которая часто встречается

в том числе у лиц пожилого возраста, как показывает многофакторный анализ (данные Jakarta Acute Coronary Syndrome Registry, 3071 пациент с ИМпСТ), не является предиктором развития феномена “no reflow” и внутригоспитальной летальности пациентов с ИМпСТ [178]. А повышенный уровень нейтрофилов ( $> 10$  тыс. в  $1 \text{ мл}^3$ ), напротив, связан с большей вероятностью повреждения микрососудистого русла [179]. Была продемонстрирована важная роль размеров тромбоцитов как предиктора “no reflow”. В своем исследовании Z. Nucek и соавт. [180] пришли к выводу, что средний объем тромбоцитов (mean platelet volume, MPV) при госпитализации  $\geq 10,3$  фл. является достоверным предиктором развития феномена “no reflow” по сравнению с  $\text{MPV} < 10,3$  фл. (21,2 и 5,5% соответственно;  $p < 0,0001$ ) [22]. Аналогично, низкое число эозинофилов может быть предиктором развития феномена у пациентов с ИМ, особенно страдающих СД 2-го типа [181].

Количество клеток цельной крови, процентное содержание нейтрофилов и лимфоцитов, ширина распределения эритроцитов, тромбоцитов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) и значения отношения ширины распределения эритроцитов к тромбоцитам (RPR) были выше у пациентов с феноменом “slow / no reflow”. При многофакторном анализе с учетом времени от боли до баллона, многососудистого заболевания, степени тромбоза по TIMI, лечения тирофибаном, аспирином, перенесенное заболевание коронарных артерий, NLR, тромбоцит и RPR оставались независимыми предикторами “slow / no reflow” после первичного ЧКВ [182]. Более того, у пациентов в группе “slow / no reflow”, как правило, был более высокий процент госпитализаций, включая нефатальный ИМ и сердечно-сосудистую смертность, по сравнению с пациентами без данного феномена [182]. Позднее анализ большой базы данных Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV) показал при поведении многофакторного регрессионного анализа Кокса, что более высокое отношение ширины распределения эритроцитов к тромбоцитам (RPR) при поступлении является независимым и эффективным предиктором 180-дневной смертности у пациентов с ОИМ (ОШ 2,677, 95% ДИ: 1,159–6,188;  $p = 0,021$ ) [183].

Возможность использования соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) для прогнозирования развития феномена “no reflow” подтверждена и в более поздних исследованиях [184].

Показано, что независимыми предикторами развития феномена “no reflow” могут быть повышенный уровень тромбоксана A<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>) в плазме крови, измеренный при поступлении (17,74 и 3,91 пг/мл соответственно;  $p = 0,005$ ), так же, как и уровень эндотелина-1 перед ЧКВ ( $3,95 \pm 0,7$  и  $3,3 \pm 0,8$  пг/мл соответственно;  $p = 0,004$ ) [22; 185].

Высокий уровень D-димера отмечен у пациентов с феноменом “no reflow” и может рассматриваться как предиктор его развития [186; 187]. Высокий D-димер, особенно у пациентов без предынфарктной стенокардии, служил предиктором и развития “no reflow”, и последующего неблагоприятного исхода в госпитальном периоде у пациентов с “no reflow” [188].

В обзоре В.В. Рябова и соавт. приводится подробное описание роли воспаления в остром повреждении и последующем восстановлении миокарда у пациентов с ОКС [189], но не рассматриваются вопросы развития феномена “no reflow”. По поводу роли воспаления в оценке развития феномена “no reflow” данные остаются противоречивыми. Не найдено взаимосвязи ни в более ранних [190], ни в более поздних исследованиях [139]. Однако работы продолжают публиковаться и анализироваться. Например, есть данные, свидетельствующие о том, что ревматоидный фактор как маркер воспаления может служить предиктором феномена “no reflow” [191]. Высокий уровень фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) и новый предложенный индекс отношение фибриногена к альбумину являются предикторами “no reflow” [192]. Проведенный в дальнейшем мета-анализ 10 исследований с участием 11 751 пациента показал, что популяция пациентов с более высоким уровнем фибриногена и низким уровнем альбумина (высокий коэффициент FAR) имела высокий риск развития феномена “no reflow” (ОШ 3,64, 95% ДИ: 1,56–8,49;  $p$ -гетерогенность = 0,003), необходимость в реваскуляризации (ОШ 1,25, 95% ДИ: 1,00–1,57;  $p$ -гетерогенность = 0,046) и при дальнейшем наблюдении – более высокие

показатели MACE (ОШ 1,11, 95% ДИ: 1,01–1,22; p-гетерогенность = 0,032), кардиальной смертности (ОШ 1,63, 95% ДИ: 1,27–2,09; p-гетерогенность < 0,001) [193]. Обращает на себя внимание высокая степень гетерогенности проанализированных исследований.

Другие исследователи также в качестве независимых предикторов “no reflow” указывают высокие уровни СРБ (тест hsCRP), его отношение к альбумину, количество нейтрофилов, уровень глюкозы в плазме, СД, класс по Killip > 1 [194]. При ИМпСТ у лиц с феноменом “no reflow” был выше уровень креатинина в сыворотке крови, уровень СРБ (тест hsCRP) и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам [93].

Снижение соотношения лимфоцитов к СРБ является предиктором развития феномена “no reflow”, а высокий его уровень (> 112,4) признан протективным в отношении развития в дальнейшем MACE [195].

В связи с доступностью определения, отсутствием дополнительных затрат и высокой предсказательной ценностью лабораторные параметры, наряду с клиническими и ангиографическими, часто вводят в разрабатываемые шкалы риска (номограммы), в том числе и риска возникновения феномена “slow / no reflow” [196; 197; 198; 199].

### **Шкалы оценки риска развития феномена “no reflow”**

Некоторые известные шкалы демонстрируют связь с вероятностью развития поражения микроциркуляторного русла. Независимым предиктором развития феномена “no reflow” является величина индекса QRS по Сильвестру  $\geq 4$ , вычисленная в исследовании при госпитализации (ОШ 4,1; p = 0,005) [200].

Показано, что шкала SYNTAX Score может предсказывать высокий риск развития феномена “no reflow” при наличии у пациента > 21 балла [191; 201; 202; 203].

С определенной эффективностью шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc также служит предиктором “no reflow”. Согласно исследованию [204], наличие  $\geq 2$  баллов по

шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  служит достоверным предиктором “no reflow” с чувствительностью 66% и специфичностью 59%.

Позднее с помощью множественной логистической регрессии показали, что оценка  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$  (ОШ 2,148, 95% ДИ: 1,389–3,320;  $p = 0,001$ ), а также курение в настоящее время (ОШ 1,814, 95% ДИ: 1,19–2,764;  $p = 0,006$ ), фибрилляция предсердий (ОШ 2,892, 95% ДИ: 1,138–7,350;  $p = 0,03$ ), полная реваскуляризация (ОШ 2,307, 95% ДИ: 1,202–4,429;  $p = 0,01$ ) и общая длина стентов  $\geq 40$  мм (ОШ 1,482, 95% ДИ: 1,011–2,172;  $p = 0,04$ ) были независимыми факторами риска “slow / no reflow”. Частота “slow / no reflow” у пациентов с оценкой  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$  была в 1,7 раза выше, чем у пациентов с оценкой  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 3$ . Кроме того, у пациентов с показателем  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$  плюс 2 и более факторов риска частота “slow / no reflow” была в 3 раза выше, чем у пациентов с показателем  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$  и отсутствием или одним фактором риска. Оценка  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$  может быть использована в качестве простого и чувствительного показателя для прогнозирования феномена “slow / no reflow” и определения стратегии ЧКВ у пациентов с ИМПСТ и многососудистым поражением [144].

Предложено также усовершенствовать эту шкалу путем добавления двух дополнительных баллов за нарушение функции почек, которое определялось как расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с использованием формулы MDRD. Оценка R2- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} > 3$  баллов была предиктором феномена “slow / no reflow” с чувствительностью 52,6% и специфичностью 73,1%. Более того, шкала R2- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$  оказалась весьма полезной для прогнозирования серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) с площадью под кривой 0,781 (95% ДИ: 0,738–0,801;  $p = 0,001$ ), чувствительностью 50% и очень высокой специфичностью – 91,1% [174].

Шкала  $\text{HAT}_2\text{CH}_2$ , которая была первоначально разработана для прогнозирования возникновения *de novo* фибрилляции предсердий, с успехом использована для прогнозирования феномена “slow / no reflow”. По шкале

НAT<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> оценивается в баллах наличие АГ (1 балл), возраст > 75 лет (1 балл), инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе (2 балла), наличие хронической обструктивной болезни легких (1 балл) и хронической сердечной недостаточности (2 балла). В исследовании с участием 1552 пациентов было показано, что наличие > 2 баллов по шкале NAT<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> было предиктором возникновения феномена “slow / no reflow” с чувствительностью 50,2% и специфичностью 79,4% (AUC = 0,669; p < 0,001) [205].

На основании данных госпитального регистра ЧКВ при остром ИМпСТ Тюменского кардиологического научного центра с 2006 по 2015 гг. И.С. Бессонов и соавт. разработали шкалу оценки риска феномена “slow / no reflow” у пациентов с ИМпСТ (1280 пациентов), которая базируется на шести показателях, комбинирующих клинические, лабораторные и ангиографические данные: возраст, время от начала болевого синдрома до реваскуляризации, содержание нейтрофилов в крови, уровень гликемии, исходного кровотока по TIMI, технической возможности проведения прямого стентирования ИСКА. Согласно полученным данным, предложенная шкала с чувствительностью 69% и специфичностью 81% позволяет определить пациентов с высоким риском феномена “slow / no reflow” и своевременно провести его профилактику, а также, что не менее важно, определить пациентов с низкой вероятностью феномена “slow / no reflow” и потенциально избежать необоснованных рисков геморрагических осложнений, связанных с применением агрессивной антитромботической терапии [206].

Предложена номограмма, предсказывающая риск развития “no reflow”, которая включила такие параметры, как класс по Killip  $\geq 2$ , преоперативный D-димер, фибриноген и системный иммуновоспалительный индекс, рассчитанный как соотношение произведения числа нейтрофилов на число тромбоцитов к числу лимфоцитов [196].

В работе Z. Stajic и соавт. показано, что риск развития феномена “no reflow” достоверным и независимым способом связан с пятью основными факторами, а именно: возрастом  $\geq 65$  лет (ОШ 2,473, 95% ДИ: 0,389–1,484; p < 0,01), частотой

сердечных сокращений (ЧСС)  $\geq 89$  ударов в минуту (ОШ 1,622, 95% ДИ: 0,024–0,945;  $p < 0,05$ ), классом Killip  $\geq 2$  (ОШ 1,914, 95% ДИ: 0,024–1,306;  $p < 0,01$ ), общим временем ишемии  $\geq 268$  мин (ОШ 2,652, 95% ДИ: 0,493–1,565;  $p < 0,01$ ) и TTG  $\geq 4$  (ОШ 8,351, 95% ДИ: 0,344–15,901;  $p < 0,01$ ). Шкала НАКТТ была создана путем объединения этих предикторов с присвоением каждому фактору определенного числа баллов: ЧСС  $> 89$  уд/мин (2 балла), возраст  $\geq 65$  лет (2 балла), класс Killip  $\geq 2$  (2 балла), общее время ишемии  $> 268$  мин (+ 3 балла) и тромбозная нагрузка – TTG  $\geq 4$  (+ 8 баллов). Таким образом, общая оценка может варьировать от 0 до 17 баллов, и при сумме 11 баллов шкала продемонстрировала оптимальные результаты (AUC: 0,772, 95% ДИ: 0,729–0,815; чувствительность 71,21%, специфичность 70,34%, положительное прогностическое значение 30,92%, отрицательное прогностическое значение 92,91%;  $p < 0,001$ ) [207].

### **1.3. Фармакологическая терапия в профилактике и лечении феномена “no reflow” у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

Предпринимались многочисленные попытки медикаментозного воздействия различными группами лекарственных препаратов на ишемически-реперфузионное повреждение.

#### **Антиагреганты**

Активация и адгезия тромбоцитов играет важную роль в формировании тромба, в связи с этим в соответствии с современными рекомендациями все пациенты с ОКС должны получать двойную дезагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой (ингибирует фермент циклооксигеназы-1 тромбоцитов, с последующим подавлением образования тромбоксана A<sub>2</sub>) в сочетании с ингибитором P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел), механизм антиагрегантного действия которых обусловлен подавлением аденозиндифосфат-опосредованной активации и агрегации тромбоцитов [3; 33].

По данным мета-анализа 14 рандомизированных контролируемых исследований и одного наблюдательного исследования (1521 пациент был в группе приема тикагрелора 180 мг и 2641 пациент был в группе приема клопидогрела 600 мг) тикагрелор в нагрузочной дозе, по сравнению с клопидогрелом, эффективно снижал как частоту феномена “slow / no reflow” во время ЧКВ (ОШ 0,25, 95% ДИ: 0,15–0,39;  $p < 0,05$ ) и увеличивал число пациентов, восстанавливающих кровотоки в ИСКА до уровня ТИМІ 3 (ОШ 1,85, 95% ДИ: 1,4–2,45;  $p < 0,05$ ), так и частоту МАСЕ через 30 и 180 дней после ЧКВ (95% ДИ: 0,41–0,82;  $p < 0,05$  и 95% ДИ: 0,15–0,46;  $p < 0,05$  соответственно). Кроме того, это не увеличивало риск кровотечения после ЧКВ [208].

### ***Внутривенное использование блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов***

Использование ингибиторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa поддерживается международными и российскими рекомендациями особенно при выраженном коронарном тромбозе [3; 33].

Было продемонстрировано, что блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов эффективны для резорбции ангиографически подтвержденного тромба, а также улучшают кровотоки в ИСКА [209; 210].

Согласно недавнему крупному мета-анализу [211] общей выборкой 8585 пациентов, рутинное использование ингибиторов GP IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан) при ИМпСТ приводит к достоверному снижению смертности (3,7 и 4,8%;  $p = 0,02$ ), рецидива ИМ (1,1 и 2,1%;  $p = 0,0006$ ) в отсроченный шестимесячный период. В протоколах исследований преимущественно использовалось перипроцедуральное болюсное внутривенное введение препарата и последующая длительная (12–48 ч) внутривенная инфузия препарата после ЧКВ. Необходимо отметить большую вероятность развития малых кровотечений (7,2 и 5,1%; относительный риск (ОР) 1,39;  $p = 0,006$ ).

В польском регистре, который включил в себя данные о 116 873 пациентах с ИМпСТ, показано, что частота использования блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов

составила 29,3%, ручной аспирации тромбов – 11,6%, комбинации двух методов – 6,1%. Наличие окклюзии ИСКА в исходном состоянии и феномена “slow / no reflow” во время ЧКВ были наиболее сильными предикторами назначения ингибиторов GP IIb/IIIa (ОШ 2,3, 95% ДИ: 2,22–2,38 и ОШ 3,47, 95% ДИ: 3,13–3,84 соответственно) и комбинированного их применения с тромбаспирацией (ОШ 4,4, 95% ДИ: 4,08–4,8 и ОШ 3,49, 95% ДИ: 3,08–3,95 соответственно) [212].

В работе X. Nu и соавт. (127 пациентов с феноменом “slow / no reflow”) внутривенное введение тирофибана менее или более 24 часов не выявило существенных различий в выживаемости в госпитальном периоде и в течение 1 года наблюдения. Важно, что удлинение сроков внутривенного введения более 24 часов не увеличивало частоту внутрибольничных кровотечений [213].

### ***Интракоронарное использование блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов***

Интракоронарное введение ингибиторов GP IIb/IIIa в ИСКА имеет теоретическое преимущество перед внутривенным путем, поскольку обеспечивает более высокую локальную концентрацию препарата и возможность более эффективного воздействия на тромб.

Эффективность интракоронарного введения абциксимаба по сравнению с внутривенным изучали в нескольких исследованиях. Одно небольшое исследование [214] продемонстрировало тенденцию в улучшении кровотока в ИСКА и снижении MACE в 30-дневный период. Однако другие исследования [215; 216], включая достаточно крупное с общей выборкой 2065 пациентов [216], не получили бóльшую эффективность интракоронарного введения абциксимаба перед внутривенным. В протокол исследований входило введение интракоронарного болюса после проведения проводника в дозе 0,25 мг/кг массы тела [214], 10 мг [215] или 0,25 мг/кг массы тела после тромбаспирации с последующим 12-часовым внутривенным введением абциксимаба в дозировке 0,125 мкг/кг/мин (не более 10 мкг/мин) [216].

Несколько небольших исследований были посвящены интракоронарному применению тирофибана [217, 218]. В одном из них демонстрировалось улучшение перфузии миокарда и преимущество в клинической разнице по сравнению с группой плацебо [217]. Однако в другом исследовании тирофибана сходного результата в клинической разнице не удалось достичь [218]. В протокол исследований входило болюсное введение тирофибана 10 мкг/кг массы тела с последующим введением 0,15 мкг/кг/мин или 0,075 мкг/кг/мин в течение 24 часов. Правда, при меньшей дозировке тирофибана – 0,075 мкг/кг/мин – частота больших кровотечений была ниже, чем в дозировке 0,15 мкг/кг/мин [217].

В мета-анализе 9 исследований с участием 1177 пациентов внутрикоронарное введение тирофибана в высоких дозах (25 мкг/кг) значительно улучшило частоту достижения кровотока TIMI 3 (ОР 1,13, 95% ДИ: 0,99–1,30;  $p = 0,001$ ) и снизило 30-дневную частоту MACE (ОР 0,65, 95% ДИ: 0,44–0,95;  $p = 0,028$ ) без увеличения риска кровотечения и тромбоцитопении по сравнению с внутривенным введением [219].

Продолжают публиковаться данные исследований и систематических обзоров, свидетельствующие об успешности в отношении постпроцедуральных и клинических исходов селективной тромбаспирации в сочетании с применением ингибиторов GP IIb/IIIa у больных ИМ с ангиографически видимыми тромбами [220].

Показаны преимущества стратегии сочетания мануальной вакуумной аспирационной тромбэктомии (МВА) с применением блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов у пациентов с массивным коронарным тромбозом. Так, в исследовании S.A. Ruyagas и соавт. в группе леченных МВА в сочетании с применением блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год после ЧКВ была значительно меньше по сравнению с группой без МВА [221].

Был проведен мета-анализ 8 исследований с участием 923 пациентов, в котором было показано, что тромбаспирация в сочетании с внутрикоронарным введением ингибиторов GP IIb/IIIa по сравнению с просто тромбаспирацией

значительно увеличивала вероятность достижения кровотока степени TMPG 3 (OR 1,15, 95% ДИ: 1,04–1,26), снижала размер инфаркта (IS), оцененный с помощью МРТ сердца (средняя разница (MD): -3,46, 95% ДИ: от -5,18 до -1,73) и улучшало ФВ ЛЖ (MD: 1,44, 95% ДИ: 0,54–2,33). Кроме того, применение ингибиторов GP IIb/IIIa снижало риск развития MACE при длительном наблюдении (6–12 мес.) (OR 0,60, 95% ДИ: 0,37–0,98). Важно, что при этом не было увеличения риска кровотечений [222].

В рамках рандомизированного контролируемого исследования проведено сравнение внутрикоронарного использования ингибитора GP IIb/IIIa в предотвращении феномена “slow / no reflow” у 413 пациентов с СД и ИМпСТ с высокой тромботической нагрузкой. Применение внутрикоронарного эптифибатида в сочетании с нитроглицерином и верапамилом (дистальное окклюзии) после аспирации тромба по сравнению только с аспирацией тромба (n = 207) превосходило в отношении достижения MBG 2–3 (82,1% против 31,4%; p = 0,001). При селективном внутрикоронарном введении эптифибатида и вазодилаторов показатель кровотока по CTFC (CTFC – Corrected TIMI Frame Count) был лучше ( $18,16 \pm 6,54$  против  $29,64 \pm 5,53$ ; p = 0,001) и достижение кровотока TIMI 3 было чаще (91,3% против 61,65%; p = 0,001). Внутрикоронарное введение эптифибатида и вазодилаторов улучшило фракцию выброса через 6 месяцев ( $55,2 \pm 8,13$  против  $43 \pm 6,67$ ; p = 0,005). Через 6 месяцев не было различий в частоте серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [223].

### **Антикоагулянты**

Применение антикоагулянтов позволяет подавить каскад свертывания крови с последующим предупреждением прогрессирования тромба. При ЧКВ применяются преимущественно нефракционированный гепарин (НФГ), эноксапарин и бивалирудин. Несмотря на отсутствие плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, посвященных эффективности НФГ при первичном ЧКВ, имеется большой клинический опыт использования данного

препарата. Именно поэтому рутинное использование НФГ при первичном ЧКВ имеет высокий класс рекомендации (I) [33].

В крупном рандомизированном исследовании ATOLL общей выборкой в 910 пациентов показана эффективность эноксапарина по сравнению с НФГ. Соответствующим группам вводили 0,5 мг/кг внутривенно эноксапарина или НФГ перед первичной ЧКВ. По прошествии 30 дней в группе приема эноксапарина значимо реже регистрировали составную вторичную клиническую точку – смерть, повторный ИМ или ОКС, необходимость в срочной реваскуляризации (30 (7%) и 52 (11%) пациента;  $p = 0,015$ ). В отношении первичной конечной точки (смерть, осложнение ИМ, неудачная реваскуляризация и большое кровотечение) получена благоприятная тенденция в группе приема эноксапарина ( $p = 0,063$ ) [224].

Согласно результатам крупного мета-анализа (30 966 пациентов) [225], в группе первичного ЧКВ (33%) эноксапарин демонстрирует значимое преимущество в снижении смертности ( $p < 0,001$ ) и больших кровотечений ( $p = 0,01$ ) по сравнению с НФГ (IIa) [33].

Мета-анализ, посвященный исследованию бивалирудина в сравнении с НФГ при ИМпСТ [226], не выявил значимой разницы по показателю 30-дневной смертности. Однако крупные кровотечения значимо реже встречались в группе приема бивалирудина, чем в группе НФГ (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,40–0,85;  $p = 0,005$ ). Прием бивалирудина ассоциировался со статистически незначимым увеличением тромбоза стента через 30 дней (ОШ 1,71, 95% ДИ 0,84–3,49;  $p = 0,14$ ). Основываясь на этих данных, бивалирудин следует рассматривать как препарат выбора при первичном ЧКВ у пациентов с высоким риском кровотечения (IC) [33].

Согласно данным крупного рандомизированного исследования OASIS-6, фондапаринукс не демонстрирует потенциальной выгоды в сравнении с НФГ у пациентов с первичным ЧКВ при ИМпСТ [227] (III B) [33].

Последний систематический обзор и мета-анализ 7 наблюдательных исследований с совокупным числом 69 403 пациента свидетельствует об общей

клинической пользе ранней антикоагулянтной терапии при ИМТпСТ. Так, предшествующая антикоагулянтная терапия была связана со значительным снижением частоты госпитальной или 30-дневной смертности от всех причин (ОШ 0,61, 95% ДИ: 0,45–0,81;  $p < 0,001$ ) и внутрибольничной хронической сердечной недостаточности (ОШ 0,68, 95% ДИ: 0,58–0,81;  $p < 0,001$ ), а также с увеличением спонтанной реперфузии (TIMI до первичного ЧКВ  $> 0$ : ОШ 1,46, 95% ДИ: 1,35–1,57;  $p < 0,001$ ). Предварительное лечение не было связано с увеличением частоты серьезных кровотечений (ОШ 1,02, 95% ДИ: 0,70–1,48;  $p = 0,930$ ) [228].

### Вазодилататоры

*Нитроглицерин* является эндотелиозависимым вазодилататором. Механизм его действия связан с высвобождением окиси азота, активацией гуанилатциклазы, что в конечном счете приводит к релаксации гладких миоцитов сосудов. Вазодилатация коронарных артерий носит дозозависимый характер (от 5 до 200 мкг) [229]. Согласно данным небольшого исследования (120 пациентов), в группе интракоронарного введения нитроглицерина значение STFC было ниже ( $p = 0,007$ ), феномен “no reflow” встречался реже (6,56% против 22,03%;  $p = 0,015$ ), чем в группе классического протокола первичного ЧКВ, однако частота больших кардиальных событий (MACE) через 30 дней статистически не различалась (1,63% против 10,17%;  $p = 0,046$ ) [230].

*Нитропруссид* обладает сходным с нитроглицерином механизмом действия, являясь донатором оксида азота. Интракоронарное болюсное введение нитропрусида в дозировке 50–100 мкг считается эффективным и безопасным, возможно повторное введение [231]. Согласно результатам мета-анализа, включившего в себя 7 исследований (781 пациент), нитропруссид также оказывает терапевтический эффект при “no reflow”. Внутрикороонарное введение нитропрусида приводит к достоверному снижению вероятности MACE (ОР 0,43,  $p = 0,001$ ) и ассоциируется с лучшим значением перфузии миокарда (MBG  $\geq 2$  (ОР 1,12;  $p = 0,038$ ) по сравнению с группой плацебо [232].

Нитропруссид, по-видимому, обладает более устойчивым эффектом среди различных лекарств, которые можно использовать для терапии “no reflow” [233]. Нитропруссид и аденозин имели эквивалентные эффекты, но сосудорасширяющий эффект нитропрussa был более длительным [233]. Кроме того, нитропруссид способен синергично взаимодействовать с аденозином, приводя к значительному улучшению коронарного кровотока [234].

*Аденозин* – эндогенный нуклеозид, образующийся в основном в результате расщепления аденозинтрифосфата. Среди главных эффектов аденозина выделяют расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Имеется также небольшой антитромбоцитарный эффект [235].

Внутривенное введение аденозина было оценено в двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (AMISTAD I и II) [236, 237]. При внутривенном применении высоких доз аденозина (70 мкг/кг/мин, 3 ч) был продемонстрирован значительно меньший размер ИМ по сравнению с плацебо, но не было никакого преимущества в отношении клинических исходов. Отдельный анализ исследования AMISTAD II показал, что введение аденозина было связано с лучшими клиническими результатами у пациентов, у которых удалось достичь ранней реперфузии [238]. Согласно опубликованным данным, увеличение доз интракоронарно введенного аденозина более 60 мкг для правой коронарной артерии (ПКА) и 160 мкг для левой коронарной артерии (ЛКА) не приводит к большему вазодилатирующему эффекту, исследованному при доплерографии [239].

В исследовании REOPEN-AMI (240 пациентов с острым ИМпСТ) после аспирации тромба в группе интракоронарного введения аденозина чаще отмечали снижение сегмента ST > 70% через 90 мин (71%), чем в группе применения нитропрussa (54%) или плацебо (51%). Различий в клинических исходах через 30 дней не было [240]. Повторное исследование через 1 год продемонстрировало статистически значимое снижение вероятности ремоделирования ЛЖ в группе аденозина по сравнению с плацебо (6 и 23%;  $p = 0,006$ ), в то время как результаты группы нитропрussa были сопоставимы с плацебо (18 и 23%;  $p = 0,43$ ), а также

значимое снижение вероятности развития больших кардиальных осложнений (MACE) в группе аденозина по сравнению с плацебо (13 и 31%;  $p = 0,01$ ), тогда как результаты группы нитропрусида были сопоставимы с группой плацебо (21 и 31%;  $p = 0,21$ ) [241].

Вместе с тем, согласно результатам метаанализа, проведенного Q. Su и соавт. [242], внутрикоронарное введение аденозина не приводит к достоверному снижению всех случаев смерти (OR 0,61;  $p = 0,27$ ), долговременному снижению всех случаев смерти (OR 0,78;  $p = 0,70$ ), а также к вероятному снижению риска развития нефатального ИМ в короткий период наблюдения (OR 1,32;  $p = 0,69$ ). Необходимо отметить, что в исследованиях, анализируемых Q. Su и соавт., в процедуру ЧКВ не включалось проведение аспирационной тромбэктомии. Кроме того, почти во всех исследованиях, вошедших в данный мета-анализ, препарат вводился интракоронарно болюсно, что дискуссионно. Как отмечают S.H. Rezkalla и соавт. [243], ограничением аденозина является очень короткий период полувыведения. Согласно результатам, полученным на животных моделях, внутрикоронарная инфузия аденозина в течение 2 ч демонстрирует преимущество над болюсным введением при терапии “no reflow” [244]. Основная проблема, связанная с интракоронарным использованием аденозина, заключается в вероятном развитии атриовентрикулярной блокады [243].

*Блокаторы кальциевых каналов* расширяют преимущественно малые резистивные артериолы, оказывают благоприятное действие на функцию эндотелия, противовоспалительный, антиоксидантный и антиагрегантный эффекты [245].

По данным мета-анализа [246], такие недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, как верапамил и дилтиазем, эффективны в терапии “no reflow”. В мета-анализ были включены 8 рандомизированных исследований ( $n = 494$ ), 5 исследований были посвящены верапамилу и 3 – дилтиазему. Способ введения препарата: прием внутрь и/или интракоронарно (100–500 мкг – верапамил, 400 мкг – дилтиазем). Оба препарата показали достоверное снижение вероятности развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (MACE) (WMD

0,4;  $p = 0,02$ ), в обоих случаях преимущественно интракоронарное введение препарата было сопряжено со снижением частоты развития “no reflow” (ОР 0,3;  $p = 0,0002$ ). Кроме того, интракоронарное введение верапамила/дилтиазема или прием внутрь дилтиазема ассоциировалось со снижением кадров СТФС (WMD -9,24, 95% ДИ: от -13,91 до 4,57;  $p = 0,0001$ ). Тем не менее применение верапамила/дилтиазема не продемонстрировало преимущества в увеличении объема сердечного выброса в отсроченный период.

Согласно имеющимся данным, интракоронарное введение верапамила (5 мг) более эффективно воздействует на переднюю межжелудочковую ветвь и огибающую ветвь, чем нитроглицерин (250 мкг) при сравнении числа кадров ТФС ( $p < 0,01$ ) [247].

Никардипин (200 мкг, интракоронарно) также демонстрирует эффективность в терапии “no reflow”, обеспечивая, вероятно, более длительное и выраженное расширение микроциркуляторного русла в сравнении с верапамилем и дилтиаземом (200 мкг и 1 мг соответственно, интракоронарно) [248].

*Никорандил* обладает двойным механизмом действия будучи донатором оксида азота и активатором АТФ-зависимых калиевых каналов. Как было показано на биологической модели, никорандил способен уменьшать размер инфаркта и частоту развития аритмий после перевязки коронарной артерии с последующей реперфузией [249]. Внутривенная инфузия никорандила в течение 24 часов после первичной ЧКВ привела к лучшему ангиографическому, функциональному и клиническому исходу по сравнению с плацебо в двух рандомизированных исследованиях [250; 251]. В исследованиях вводили болюсно 4 мг никорандила затем внутривенно 8 мг/ч в течение 24 часов [251] либо 6 мг/ч в течение 24 часов и 15 мг внутрь [250].

По данным мета-анализа [252], в который вошли 17 исследований (в том числе упомянутые ранее [250; 251]) с общей выборкой в 1982 человека, никорандил оказывает терапевтическое действие при “no reflow”. Преимущественный метод введения препарата – внутривенный в виде длительной

инфузии (24 часа и более) с предварительным болюсным введением. Согласно результатам мета-анализа [252], применение никорандила по сравнению с контрольной группой ассоциировалось с лучшим значением перфузии миокарда за счет снижения вероятности развития  $TIMI \leq 2$  у 1337 пациентов в 10 исследованиях (ОР 0,63;  $p = 0,01$ ). Кроме того, применение никорандила характеризовалось лучшим значением ФВ ЛЖ (на 3,7%), измеренного в среднем через  $4 \pm 2$  месяца. Авторы отмечают, что в 7 исследованиях с длительной инфузией дозировка никорандила различалась (4, 6, 8 мг/ч), но была фиксирована на определенном уровне. Доза-зависимого эффекта не регистрировали ( $p = 0,43$ ).

### **Препараты различных фармакологических групп**

Среди потенциальных новых препаратов терапии “no reflow” можно выделить *предсердный натрийуретический пептид*. В исследовании J-WIND пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы: первой группе ( $n = 227$ ) внутривенно вводился предсердный натрийуретический пептид после ЧКВ в дозировке 0,025 мкг/кг/мин в течение 3 дней, второй группе ( $n = 292$ ) схожим способом вводили плацебо. Группа введения предсердного натрийуретического пептида продемонстрировала небольшое, но достоверное увеличение ФВ ЛЖ в отсроченный период 6–12 месяцев (на 2,2%; ОШ 1,051;  $p = 0,0236$ ). Кроме того, применение предсердного натрийуретического пептида ассоциировалось с уменьшением размера инфаркта на 14,7% ( $p = 0,0155$ ). Несмотря на то что в отдаленный период (8–56 мес.) не было замечено статистически значимой разницы снижения общей смертности (ОР 0,693;  $p = 0,446$ ), вероятность сердечно-сосудистой смерти и острой сердечной недостаточности была статистически значимо ниже в группе предсердного натрийуретического пептида (ОР 0,267;  $p = 0,011$ ) [253].

Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с общей выборкой в 284 человека, определенные терапевтические свойства демонстрирует *лираглутид* – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Лираглутид (1,8 мг) вводили за 30 минут до ЧКВ подкожно. Отмечено,

что в группе лираглутида феномен “no reflow” встречался реже, чем в группе плацебо (5 и 15% соответственно;  $p = 0,01$ ). В отсроченный 3-месячный период ФВ ЛЖ была значимо выше в группе терапии лираглутидом ( $p < 0,001$ ), однако не было различий в частоте больших кардиальных осложнений (MACE) (8% против 15%;  $p = 0,12$ ). Предполагаемые механизмы действия лираглутида сочетают в себе снижение уровня глюкозы, уменьшение воспаления, модуляцию функции эндотелия [254].

*Циклоспорин А* – циклический полипептид, препарат из группы иммунодепрессантов, селективно подавляющий Т-лимфоциты, имел благоприятный эффект при “no reflow” в эксперименте на биологических моделях [255]. Однако, по данным крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности циклоспорина А у пациентов с ИМпСТ, не было выявлено различий в риске общей смерти в отсроченный период 1 год (ОШ 1,04;  $p = 0,77$ ) между группами введения циклоспорина и плацебо. Правда, внутривенная инфузия циклоспорина А применялась лишь в течение 2–3 минут перед ЧКВ [256].

*Папаверин* является опиумным алкалоидом, обладающим спазмолитическим и гипотензивным свойствами. В небольшом исследовании (9 пациентов) [257] продемонстрирована способность папаверина оказывать терапевтическое воздействие при “no reflow”. Всем пациентам с “no reflow” после первичной ангиопластики, проведенной по причине ИМпСТ, интракоронарно вводился папаверин в дозе 10 мг в течение 10 с; 5 из 9 пациентов до введения папаверина также интракоронарно болюсно ввели 0,5 мг нитроглицерина. После введения папаверина статистически значимо улучшился кровоток в ИСКА по шкале TIMI ( $p = 0,0152$ ), кроме того, уменьшилось количество необходимых кадров для прохождения контраста в ИСКА ( $41 \pm 17$  против  $18 \pm 8$  кадров;  $p = 0,0039$ ; 30 кадров/с). Авторы утверждают, что введение нитроглицерина не привело к статистически значимой разнице в результатах [257]. Вместе с тем отметим: применение папаверина может быть связано с удлинением интервала QT и может привести к развитию полиморфной желудочковой тахикардии [258].

*Карведилол* представляет собой альфа- и бета-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Согласно исследованиям, проведенным на биологических моделях [259; 260], премедикация карведилолом за 3 дня до ишемии сочетается с увеличением фракции выброса ЛЖ, уменьшением зоны “no reflow” [259], уменьшением зоны некроза [259; 260], а также сопровождается уменьшением уровня плазменного ET-1 [260].

*Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)* угнетают действие АПФ с последующим развитием гипотензивного эффекта. В исследовании, проведенном на биологических моделях [261], аналогично упомянутым выше экспериментальным работам, премедикация за 3 дня таким ингибитором АПФ, как фозиноприл, была эффективна в уменьшении зоны “no reflow”, увеличении ФВ ЛЖ. Согласно данным клинического исследования [262], у пациентов, получающих длительную терапию ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл, фозиноприл), вероятность развития “no reflow” была значительно ниже, чем у пациентов, не получавших такой терапии (4,2 и 14,6%;  $p < 0,05$ ).

*Статины* – гиполипидемические препараты с плеiotропным эффектом, механизм действия которых связан с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы. Сначала установили, что статины способны уменьшать реперфузионное повреждение [263]. Позже было показано: длительная (хроническая) терапия статинами у пациентов с гиперхолестеринемией или без нее связана с более низкой вероятностью развития “no reflow” (9,1 и 34,6%;  $p = 0,003$ ) и лучшим функциональным восстановлением, чем в группе пациентов, не получавших лечение статинами [264]. Эти результаты были подтверждены данными крупного ретроспективного когортного исследования (23 494 пациентов) [265]. В этой работе статины уменьшали МАСЕ у пациентов, имеющих ангиографические признаки микрососудистой обструкции (ОР (HR) 0,33, 95% ДИ: 0,19–0,60;  $p < 0,001$ ). При этом снижение было значительным у пациентов с микрососудистой дисфункцией в группе курящих (ОР 0,64, 95% ДИ: 0,43–0,93;  $p = 0,014$ ), с СД (ОР 0,27, 95% ДИ: 0,12–0,61;  $p = 0,002$ ), АГ (ОР 0,10, 95% ДИ:

0,03–0,36;  $p = 0,001$ ) и имеющих сочетание АГ и СД (ОР 0,09, 95% ДИ: 0,014–0,53;  $p = 0,008$ ) [265].

Прием нагрузочной дозы 80 мг аторвастатина перед первичным ЧКВ (49 пациентов) в дополнение к стандартной терапии уменьшал частоту развития феномена “slow / no reflow” по сравнению с группой получавших стандартную терапию (54 пациента) (27 против 63% соответственно;  $p \leq 0,0001$ ). Регрессионная модель Кокса продемонстрировала, что назначение нагрузочной дозы аторвастатина является независимым предиктором отсутствия феномена “slow / no reflow” (ОР 0,34, 95% ДИ: 0,18–0,61;  $p \leq 0,001$ ), улучшает клинические исходы и выживаемость без МАСЕ через 30 дней [266].

В рамках контролируемого исследования при сравнении эффекта двух высокоинтенсивных статинов в нагрузочных дозах было показано, что СТФС был значительно ниже в группе приема аторвастатина ( $p < 0,01$ ), чем в группе пациентов, не получавших статины. Кровоток TIMI 3 был достигнут у 32 (97,0%) пациентов в группе приема розувастатина, у 28 (84,8%) пациентов в группе терапии аторвастатином и только у 25 (75,8%) пациентов в контрольной группе ( $p = 0,014$ ) [267].

Опубликовано несколько мета-анализов, изучавших возможности статинов влиять на развитие феномена “slow / no reflow”. Так, в мета-анализе 20 рандомизированных клинических исследований показано, что по сравнению со статинами низкой интенсивности предварительная терапия статинами высокой интенсивности значительно улучшила кровоток TIMI после ЧКВ (ОР 0,62, 95% ДИ: 0,50–0,78;  $p < 0,0001$ ). Частота MBG  $< 2$  не отличалась между группами (ОР 1,29, 95% ДИ: 0,87–1,93;  $p = 0,21$ ). Высокие дозы статинов значительно улучшили индекс микрососудистой резистентности после ЧКВ по сравнению с приемом статинов в невысоких дозах (SMD -0,94, 95% ДИ: от -1,47 до -0,42;  $p = 0,0004$ ). Однако в этот анализ вошли работы не только по ИМ, но и по стабильной ишемической болезни сердца [268]. В другой мета-анализ было включено 11 исследований с участием 4294 пациентов с ОКС. Применение высоких доз статинов перед ЧКВ значительно снизило постпроцедурное возникновение

“slow / no reflow” (ОШ 0,51, 95% ДИ: 0,35–0,74;  $p = 0,0005$ ;  $I^2 = 32\%$ ). В общей сложности в 7 исследований были включены пациенты, перенесшие ЧКВ без предшествующего приема статинов. Отмечено значительное снижение общего числа нежелательных явлений при лечении статинами высокой интенсивности по сравнению со статинами низкой интенсивности/плацебо (ОШ 0,55, 95% ДИ: 0,34–0,88;  $p = 0,01$ ;  $I^2 = 25\%$ ) среди пациентов, не получавших статины [268].

Таким образом, до начала процедуры реваскуляризации целесообразно рекомендовать назначение высокой дозы одного из высокоинтенсивных статинов для снижения вероятности возникновения феномена “slow / no reflow”.

Отсутствие терапии статинами увеличивает риск развития ИМ, обусловленного разрывом бляшки (ОШ 3,37, 95% ДИ: 1,06–11,19;  $p = 0,039$ ) и является независимым предиктором трансмурального ИМ III или IV стадии [138].

В заключение можно сказать, что среди фармакологических препаратов есть несомненно эффективные и сомнительные средства, но поиск продолжается, в том числе среди средств, способных уменьшить микроваскулярную обструкцию [109].

#### **1.4. Сравнение различных эндоваскулярных устройств в профилактике и лечении феномена “no reflow” при массивном коронарном тромбозе у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

##### **Тромбэктомия**

Тромбэктомия, осуществляемая при остром ИМпСТ, подразделяется на мануальную аспирационную тромбэктомию и механическую тромбэктомию.

##### ***Мануальная аспирационная тромбэктомия***

Одним из способов предупреждения макро- и микроэмболизации является МВА, которая позволяет удалить часть или весь объем тромботических масс перед выполнением баллонной ангиопластики и стентирования пораженного сегмента ИСКА [270]. Новые катетеры для аспирационной тромбэктомии удобны

в использовании благодаря их малому поперечному профилю, гидрофильному покрытию, гибкости и сужающемуся дистальному концу. Продвигаясь по коронарному проводнику, дистальный конец катетерной системы помещается проксимальнее тромба, а проксимальный конец катетера присоединяется к аспирационному устройству. Доказательная база МВА основывается на большом числе публикациях. В период с 2002 по 2005 гг. были опубликованы 7 небольших исследований, показавших благоприятные результаты МВА, в 4 из них выявлено значительное улучшение кровотока в ИСКА [270].

Первым рандомизированным исследованием, посвященным МВА, стало исследование REMEDIA [271]. Его целью была оценка степени восстановления микроциркуляторного кровотока (по шкале MBG) и резолуции сегмента ST на ЭКГ после проведения ЧКВ у 99 пациентов с ИМпСТ. Исследователи получили обнадеживающие результаты: в группе с МВА частота нормализации показателей миокардиального пропитывания и полной резолуции сегмента ST ( $MBG \geq 2$ , резолуция сегмента ST  $\geq 70\%$ ) была статистически значимо выше (68 и 44,9% соответственно), чем в группе стандартного ЧКВ (58 и 36,7% соответственно,  $p = 0,034$ ). Кроме того, частота нормализации обоих оптимальных ангиографических и ЭКГ-критериев реперфузии была почти в 2 раза выше в группе МВА: 46% против 24,5% в группе стандартного ЧКВ ( $p = 0,025$ ) [270, 271].

В рандомизированном исследовании EXPIRA (175 пациентов с диагнозом ИМпСТ) показано, что в группе МВА отмечалось значительное улучшение степени MBG 3 и полной резолуции сегмента ST по сравнению со стандартным ЧКВ. Уникальность данного исследования состояла в том, что была проведена оценка размера инфаркта при помощи МРТ, которая показала более низкую степень микроциркуляторной обструкции в группе ЧКВ, дополненной МВА [270, 272].

Последующие мета-анализы подтвердили, что МВА, предшествующая баллонной ангиопластике и стентированию, улучшает реперфузию миокарда [273].

Проспективное одноцентровое рандомизированное открытое исследование TAPAS (Thrombus Aspiration During Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction), проведенное в Нидерландах (1071 пациент с ИМпСТ), продемонстрировало, что в группе пациентов, которым выполнено ЧКВ, дополненное МВА, степень миокардиальной перфузии и резолюция сегмента ST были статистически значимо выше, чем в группе традиционного ЧКВ. Превосходство непосредственных результатов ЧКВ, дополненного МВА, сохранились и через 1 год наблюдений. Отмечалось снижение смертности от всех причин на 43% в группе МВА [274]. На основании полученных данных ассоциации кардиологов ACC/АНА и ESC включили выполнение рутинной МВА в рекомендации по лечению пациентов с ИМпСТ (IIA B) [275, 276]. Стоит отметить, что эти исследования не учитывали технические сложности при выполнении МВА, в них не было упоминания об осложнениях, так как эффективная тромбэкстракция достигалась в подавляющем большинстве случаев [270].

Позднее в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia), включившим в себя 7244 пациента, общий тренд оставался в пользу группы МВА в сочетании с первичным ЧКВ по сравнению с группой только первичного ЧКВ [277], но не было подтверждено снижение 30-дневной и 1-годовой смертности [278]. Более того, в этом же году был опубликован мета-анализ по МВА, в котором была выявлена тенденция к увеличению частоты возникновения инсульта у пациентов, подвергшихся МВА [279]. В связи с этим стоит отметить разницу в сборе и интерпретации данных (в исследовании TAPAS не учитывались осложнения процедуры в виде возникновения цереброваскулярных событий, а в TASTE не отмечалось разницы между ишемическим инсультом и ТИА). Кроме того, заслуживают упоминания некоторые различия между группами пациентов. У пациентов в группе МВА время от начала возникновения симптомов до прибытия в первичный ЧКВ-центр было большим (190 против 185,5 мин;  $p = 0,025$ ) [270]. Эта разница, на первый

взгляд, может показаться незначительной, однако при большей выборке время «боль – баллон» считается одним из основных предикторов прогноза для пациентов с ИМпСТ [280]. Кроме того, у пациентов, которым выполнялась МВА, чаще выбирали стратегию прямого стентирования (39,5% против 21,1%;  $p < 0,001$ ), а также реже использовали блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (32,3% против 35,1%;  $p < 0,001$ ). МВА системно влияла на выбор стратегии ЧКВ относительно выполнения баллонной вазодилатации и выбора размера стента. В частности, МВА ассоциировалась с более частым выбором методики прямого стентирования, уменьшением частоты постдилатации, имплантации меньшего количества стентов, однако диаметр имплантированных стентов был большим по сравнению с группой пациентов, где МВА не выполнялась [270; 281; 282].

По данным наблюдательного когортного исследования (10 929 пациентов из 8 центров в Лондоне) установлено, что успешность процедуры аспирации тромба во время первичного ЧКВ была выше (90,9% против 89,2%;  $p = 0,005$ ), а частота серьезных сердечных событий в стационаре была ниже (4,4% против 5,5%;  $p = 0,012$ ), чем среди пациентов, перенесших ЧКВ без аспирации тромба. Следует, правда, отметить, что пациенты, которым проводилась МВА, были моложе, имели меньшую частоту ранее перенесенного ИМ, но с большей вероятностью имели сниженную функцию ЛЖ. Однако не выявлено существенной разницы в показателях смертности между пациентами с аспирацией тромба и без нее [283].

Мета-анализ 17 исследований (20 969 пациентов с ИМпСТ) не показал улучшения клинических исходов при ЧКВ, дополненном МВА, по сравнению с традиционным ЧКВ, не было отмечено значимого уменьшения летальности, развития повторного ИМ или тромбоза стента. Тем не менее вновь была отмечена ассоциация МВА с незначительным увеличением риска развития инсульта [270; 284]. Аналогичные результаты по отсутствию клинической выгоды МВА дал и другой мета-анализ (20 исследований, 21 281 пациент с ИМпСТ). И в этой работе было подтверждено статистически значимое увеличение риска развития инсульта в группе тромбаспирации (ОР 1,51, 95% ДИ: 1,01–2,25;  $p = 0,04$ ) [285].

Следует сказать, что и 5-летние исходы по данным регистра CREDO-Kyoto AMI незначимо отличались в группах с тромбаспирацией и без таковой [286].

Результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy With PCI Versus PCI Alone in Patients With STEMI), в которое вошли 10 732 пациента, также оказались не в пользу МВА: выполнение рутинной МВА в сочетании с ЧКВ не только не приводило к уменьшению риска смерти от кардиальных причин, вероятности развития повторного острого ИМ и кардиогенного шока в течение 180 дней, а, напротив, ассоциировалось с увеличением риска инсульта [270; 287], что косвенно подтверждает данные ранее опубликованных исследований [278; 279; 285].

И, наконец, для исключения ошибок, связанных с различными дизайнами, небольшим числом пациентов и разными сроками наблюдения, в 2017 году проведен мета-анализ 3 крупных исследований (TAPAS, TASTE и TOTAL), включивший данные 19 047 пациентов, из которых 18 306 выполнили ЧКВ. В группе рандомизированных для аспирации тромба была отмечена лишь тенденция к более низкой частоте сердечно-сосудистой смерти через 30 дней и тенденция к большей частоте инсультов и ТИА, чем при первичном ЧКВ. Не было значимых различий в отношении повторного ИМ, тромбоза стента, сердечной недостаточности или реваскуляризации целевого сосуда. Однако в группе с высокой тромботической нагрузкой (TIMI TTG  $\geq 3$ ) аспирация тромба была связана с меньшим количеством смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (2,5% против 3,1%, ОШ 0,80; 95% ДИ: 0,65–0,98;  $p = 0,03$ ), но с большим количеством инсультов или ТИА (0,9% против 0,5%, ОШ 1,56; 95% ДИ: 1,02–2,42;  $p = 0,04$ ). Авторы утверждают, что, вероятно, это результат несовершенства современных тромбэкстракторов и отмечают их недостатки. При удалении аспирационного катетера происходит эмболизация других сосудистых бассейнов. Кроме того, возможна дистальная эмболизация коронарного русла при проведении проводника через участок поражения еще до аспирации. Среди

недостатков тромбэкстракторов названа также ограниченность воздействия на крупные организованные тромбы [288].

При ретроспективном анализе данных национального регистра Португалии (National Registry of Interventional Cardiology, 9458 пациентов) изначально не было выявлено влияния тромбаспирации на внутригоспитальную смертность, но при проведении псевдорандомизации (propensity score matching) получено значимое снижение внутригоспитальной смертности (ОШ 0,58, 95% ДИ: 0,35–0,98; 3500 пациентов) [289]. Анализ Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (42 829 пациентов, перенесших ИМпСТ, у которых в 25% случаях была использована тактика тромбаспирации) подтвердил данные об отсутствии влияния тромбаспирации на смертность в течение 30 дней и в течение 1 года, при этом отмечено статистически значимое снижение риска тромбоза стента, составившее -3,5 (95% ДИ: от -5,3 до -1,7;  $p < 0,001$ ) [290]. Но при этом в отличие от данных мета-анализа [279] и исследования TOTAL [287] не было выявлено значимых изменений в частоте инсультов и других неврологических событий во время госпитализации [290]. В связи с этим интересными представляются рассуждения N. Taglieri и соавт., которые провели крупный мета-анализ с общей выборкой пациентов 20 195 [291]. Авторы отмечают, что связь между проведенной тромбэкстракцией и развитием инсульта в основном прослеживается в исследовании TOTAL, так как при исключении этого исследования из анализа связь между явлениями резко падает (ОШ 1,05, 95% ДИ: 0,60–1,85). Кроме того, в исследовании TOTAL анализировались пациенты с более выраженным тромбозом – 89% пациентов имели TIMI TTG  $> 2$ , тогда как в исследовании TASTE таких пациентов был 31%.

Тем не менее результаты крупных клинических исследований, таких как TASTE и TOTAL, коренным образом повлияли на положение МВА в международных рекомендациях, которые присвоили МВА III класс, уровень доказательности A (ACC/AHA/SCAI) (ESC 2017) [29; 33; 270].

Вопрос о частоте возникновения феномена “no reflow” при проведении тромбэкстракции остается не вполне ясным. Так, в исследовании Y. Yu и соавт.

интраоперационное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации и аспирационная тромбэктомия были независимыми факторами риска развития “no reflow” у пациентов с ИМпСТ [194], что не подтверждают данные дополнительного анализа результатов исследования TOTAL, в котором показано, что в подгруппе пациентов, перенесших прямое стентирование, в случае ЧКВ с тромбэктомией было меньше случаев “no reflow” (19/371 (5,1%) против 21/216 (9,7%), ОШ 0,50; 95% ДИ: 0,26–0,96) по сравнению с группой ЧКВ без тромбэктомии. Среди пациентов, которым не проводили ЧКВ, различий в случае проведения и непроведения тромбэкстракции не выявлено (64/504 (12,7%) против 75/686 (10,9%), ОШ 1,18; 95% ДИ: 0,82–1,69;  $p = 0,02$ ) [79].

Однако в случаях высокой остаточной тромботической нагрузки после открытия сосуда (TIMI TTG  $\geq 3$ ) во всех клинических рекомендациях предлагается рассмотреть возможность аспирации тромба.

Положительный клинический эффект, показанный в группе ЧКВ, дополненном МВА, был частично нивелирован увеличившейся частотой возникновения инсульта или ТИА (0,9% против 0,5%;  $p = 0,04$ ). Вероятнее всего, это может носить как оператор-связанный [292], так и устройство-связанный характер, которые можно отнести к техническим аспектам выполнения данной манипуляции. Сюда можно отнести катетер-индуцированную эмболизацию системного кровотока вследствие агрессивной манипуляции проводниковым катетером в аорте за счет как травматизации атеросклеротической бляшки, так и удлинения времени процедуры вследствие выполнения дополнительной манипуляции – МВА [293]. Полная аспирация тромба из коронарной артерии не всегда представляется возможной, а его фрагментация в совокупности с выходом проводникового катетера в просвет аорты может также стать причиной эмболизации системного кровотока [294]. Подобные недостатки возможно устранить путем создания и внедрения в практику оптимального протокола выполнения МВА, а также совершенствования мануальных навыков оператора. Стоит отметить, что не существует четкой позиции по вопросу правильности технического выполнения МВА, методика выполнения тромбоаспирации остается

на усмотрение оператора, что в свою очередь может оказать непосредственное влияние на результаты как в ближайшем послеоперационном, так и в отдаленном периоде [270].

Таким образом, анализируя данные, полученные за последние 20 лет, можно сделать вывод о том, что рутинное выполнение МВА в сочетании с первичным ЧКВ не приводит к существенной клинической пользе [270]. Тем не менее технически качественно выполненная МВА продолжает рассматриваться как ценная методика, которая может иметь потенциальную выгоду в аспекте массивной тромботической нагрузки (TIMI TTG  $\geq 3$ ) ИСКА.

### *Механическая тромбэктомия*

Наиболее часто используемым устройством для реолитической тромбэктомии (РТЭ) является Angiojet. В системе используется гидродинамический принцип разрушения и удаления тромба, основанный на эффекте Вентури. Результаты использования РТЭ нельзя назвать однозначными. В рандомизированном исследовании (n = 480) было продемонстрировано явное преимущество стандартного ЧКВ над РТЭ (система Angiojet) при анализе размера ИМ ( $9,8 \pm 10,9$  и  $12,5 \pm 12,13\%$ ;  $p = 0,03$ ), частоты встречаемости кровотока TIMI 3 (44 и 63%;  $p < 0,05$ ), больших коронарных осложнений через 30 дней (6,7 и 1,7%,  $p = 0,01$ ) [295].

Напротив, в рандомизированном исследовании с общей выборкой в 501 человек с ИМпСТ использование РТЭ приводило к более частой резолюции сегмента ST, чем в группе стандартного ЧКВ (85,8 и 78,8%;  $p = 0,043$ ), и более редкой частоте больших коронарных событий (MACE) (33 (14,9%) и 50 (22,7);  $p = 0,036$ ), хотя размер ИМ, оцененный через 1 месяц с помощью сцинтиграфии, в группах не различался [296]. Однако необходимо отметить, что для включения в это исследование не требовалось ангиографическое подтверждение наличия тромба в эпикардальной коронарной артерии, половина пациентов была включена с наличием тотальной окклюзии (TTG  $> 5$ ) без последующей реклассификации тромбоза после восстановления кровотока [296],

а в исследовании [295] одним из основных критериев включения было ангиографически подтвержденное наличие тромба в эпикардальной коронарной артерии (ТТГ 3–5) что, вероятно, и определяет эффективность РТЭ у пациентов с ИМпСТ.

Аналогично данным исследования JETSTENT [296] в исследовании MUSTELA также было показано, что РТЭ по сравнению со стандартным ЧКВ увеличивала частоту достижения резолюции сегмента ST (57,4% против 37,3%;  $p = 0,004$ ) и MBG 3 (68,3% против 52,9%;  $p = 0,03$ ), но не влияла на размер и глубину ИМ и одногодичные MACE [297]. Более того, крупное исследование в реальной клинической практике, в котором приняли участие 9 100 пациентов с диагнозом ИМпСТ, показало, что селективная аспирационная тромбэктомия, проведенная по усмотрению хирурга, имела сопоставимый уровень смертности по сравнению только с ЧКВ и, самое главное, не увеличивала риск инсульта [298]. Это отличает более поздние и более крупные исследования.

Исследование, проведенное у пациентов с очень высокой степенью тромботической нагрузки (TIMI 5), показало, что РТЭ AngioJet привела даже к более низкой смертности пациентов, чем в группе обычного лечения, (4,3% против 6,8%), хотя различия не достигли статистической значимости, но, самое главное, вмешательство было безопасным и не увеличивало частоту инсультов [299].

Таким образом, наверное, выделение категории лиц и методик важно для принятия решения.

Одним из самых удобных катетеров для механической тромбэктомии считается X-Sizer. Он состоит из спирального резака, заключенного в защитный кожух, прикрепленного к валу катетера с двойным отверстием, содержащему проводник и отверстия для вакуумной экстракции. Активация катетера приводит к вращению резака со скоростью 2100 об/мин, который захватывает, мацерирует и извлекает тромб.

В рандомизированном исследовании при сравнении эффективности использования катетера X-sizer с МВА перед проведением ЧКВ были получены

сопоставимые результаты по частоте достижения резольвации сегмента ST (44 и 56,6%;  $p = 0,06$ ) и по трехлетней частоте больших кардиальных осложнений (18,6 и 22,2%;  $p = 0,35$ ) [300].

В мета-анализе [301] сравнивали эффективность ручной МВА и механической тромбэктомии у пациентов с ИМпСТ. В анализ были включены исследования, как напрямую сравнивающие ручную МВА и механическую тромбэктомию ( $N = 513$ ), так и посвященные отдельно каждому из методов ( $N = 4514$ ). В результатах прямого сравнения указывается об отсутствии клинической разницы при анализе смертности ( $p = 0,88$ ) и повторного ИМ ( $p = 0,84$ ) по окончании 30-дневного периода наблюдения. При непрямом сравнении двух методов указывается, что при исключении исследований, в которых приняли участие  $< 50\%$  пациентов с интракоронарным тромбом, ручная МВА и механическая тромбэктомия демонстрируют сходные данные 30-дневной выживаемости ( $p = 0,96$ ). Однако механическая тромбэктомия ассоциировалась с более низкой частотой повторных ИМ ( $p < 0,001$ ) и инсульта ( $p = 0,04$ ) [301].

Эксимерный лазер CVX-300 (Spectranetics) – один из немногих лазеров, одобренный при использовании на коронарных артериях. В качестве активной среды используется хлорид ксенона. Система генерирует импульсы коротковолновых высокоэнергетических электромагнитных волн (308 нм, УФ-В), а генерируемые лазером акустические ударные волны могут отделять тромб от стенки сосуда. Несмотря на теоретические преимущества, данные об использовании CVX-300 при первичном ЧКВ при ОКС ограничены. Небольшое исследование [302] продемонстрировало эффективность CVX-300 в сравнении с МВА. После лечения уровень миокардиальной перфузии по MBG был значительно выше в группе использования эксимерного лазера CVX-300 ( $p < 0,01$ ), при этом частота возникновения неблагоприятных сердечных событий (MACE) была также значительно меньше в группе эксимерного лазера CVX-300, чем в группе МВА (8% против 20%;  $p = 0,045$ ). Наибольшую эффективность лазер показал при воздействии на крупные тромбы [302]. Однако вопрос доступности системы остается открытым.

## **Противоэмболические устройства**

Противоэмболические системы могут быть разделены на 3 типа: дистальный баллон + ручная тромбаспирация, противоэмболический фильтр, проксимальный баллон + ручная тромбаспирация.

### ***Системы «дистальный баллон + мануальная аспирация»***

Принцип работы этой системы связан с введением баллона несколько сантиметров дальше от поражения и последующим надуванием для затруднения антеградного кровотока. Баллон улавливает мелкие частицы, высвободившиеся вовремя ЧКВ, которые впоследствии удаляются с помощью аспирационного катетера. Недостатки этой системы: полная окклюзия кровотока, затрудняющая диагностику очага поражения, и возможное образование тромба дистальнее баллона из-за низкой скорости кровотока. Такая методика продемонстрировала безопасность в двух исследованиях [303; 304], а также эффективность в предотвращении феномена “no reflow” [304]. Тем не менее не было получено клинически значимого преимущества (исследование EMERALD) [303].

### ***Противоэмболические фильтры***

Дистальные противоэмболические фильтры представляют собой фильтрующий мешок, установленный на дистальной части проводочного проводника. Устройства эффективны при фильтрации частиц > 100–110 мкм и сохраняют антеградную перфузию. К недостаткам этих устройств можно отнести прохождение мелких частиц и сложности, связанные с расположением, развертыванием и последующим извлечением фильтра.

Ловушка для тромба FilterWire (“Boston Scientific”) является примером дистального противоэмболического фильтра. Однако, по данным исследования DEDICATION, использование системы FilterWire не продемонстрировало преимуществ с точки зрения улучшения перфузии, ограничения размера инфаркта или уменьшения больших кардиальных осложнений (MACE) [28].

### ***Системы «проксимальный баллон + мануальная аспирация»***

Такого рода устройства имеют направляющий катетер с надувным баллонным наконечником, который, надуваясь проксимальнее поражения, перекрывает антеградный кровоток во время процедуры. В последующем тромб и мелкие частицы аспирируются через направляющий катетер. Тем самым обеспечивается защита от дистальной эмболизации.

Система Proxis (“St. Jude Medical”) – пример такого устройства для проксимальной окклюзии. Ограничение этого устройства заключается в невозможности использования в небольшом сосуде-мишени (< 2,5 мм), при проксимальном поражении сосуда или поражении устья из-за необходимости в «участке фиксации» (зона приземления). Несколько исследований продемонстрировали безопасность такого устройства [305; 306], но не выявили клинических преимуществ при ИМпСТ.

Представляется весьма перспективной разработка усовершенствованных методов тромбаспирации для модификации терапии ИМпСТ, что позволит не только восстанавливать кровоток в эпикардальной коронарной артерии, но и эффективно восстанавливать перфузию миокарда на микрососудистом уровне, а также улучшить прогноз для пациентов.

### **1.5. Отсроченное эндоваскулярное коронарное вмешательство (отсроченное стентирование коронарных артерий)**

Первое пилотное исследование, посвященное применению методики ОСКА, было проведено К. Isaaz и соавт. в 2006 году [39]. Было отобрано 93 пациента с ИМпСТ с исходным коронарным кровотоком ТИМІ 0, которым выполнялась так называемая минимальная инвазивная механическая стратегия (МИМС). Данная стратегия подразумевала восстановление эпикардального кровотока в ИСКА до уровня ТИМІ 3 путем реканализации тромботической окклюзии коронарным проводником с последующим проведением баллонного катетера диаметром 1,5 мм, в случае невозможности восстановления кровотока выполнялась инфляция баллона. Контрольная коронарография (КАГ) проводилась через 24 часа с последующим

решением вопроса об имплантации стента. При неэффективности МИМС, когда не удавалось достичь постинтервенционного коронарного кровотока ТІМІ 3, принималось решение о немедленной имплантации стента. Всем пациентам назначалась доза аспирина (250 мг), клопидогрел (300 мг), НФГ (70 Ед/кг), а также болюс 0,25 мг/кг абциксимаба с последующей инфузией 0,125 мг/кг/мин и инфузией гепарина 7 Ед/кг/ч в течение 12 ч. Согласно результатам, применение МИМС у большинства пациентов (77 из 93, т.е. у 83%) привело к эффективному восстановлению эпикардиальной коронарной перфузии – к периоду контрольной КАГ у всех 77 пациентов сохранялся кровоток ТІМІ 3. На контрольном исследовании отмечалось уменьшение как степени тромботической нагрузки, так и ангиографической степени стенотического поражения ИСКА ( $p = 0,001$  и  $p < 0,0001$  соответственно), в том числе 25 пациентам (27%) стентирование проведено не было вследствие отсутствия значимого стенотического поражения [39]. Это было одним из первых исследований, подтвердивших безопасность применения двухэтапного метода реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ, а также продемонстрировало клинический интерес к данной стратегии с целью потенциальной возможности уменьшения тромботической нагрузки ИСКА.

Одно из первых рандомизированных исследований, посвященных применению методики двухэтапной реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ, проведено в 2006 году Р. Di Pasquale и соавт. [307]. В качестве первого этапа реперфузионной терапии выполнялось введение половины дозы рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, препаратов группы ингибиторов GP IIb/IIIa (абциксимаб или тирофибан) и стандартное применение аспирина, блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (клопидогрел или тиклопидин), гепарина. После успешного достижения миокардиальной реперфузии по данным ЭКГ 225 пациентов рандомизировали в группу НСКА (в течение 2 ч), а 226 пациентов – в группу ОСКА (в период 12–72 ч). Авторы отмечают, что в группе ОСКА в значительной степени меньше регистрировались тромботические массы в ИСКА ( $p = 0,001$ ) и меньше была частота малых кровотечений ( $p = 0,01$ ). Согласно результатам 6-месячного наблюдения, у пациентов из группы ОСКА значимо реже происходили

ишемические события ( $p = 0,005$ ), реже выявлялся рестеноз “in stent” в ИСКА ( $p = 0,01$ ) [307].

В 2009 году N. Meneveau и соавт. [308] провели первое наблюдательное исследование, посвященное сравнению методики НСКА и ОСКА в терапии ИМпСТ. Общая выборка составила 78 пациентов, половине из которых проводили НСКА, остальным – первичное вмешательство с целью восстановления кровотока до ТИМІ 3, с последующей КАГ через 24 часа. Пациенты обеих групп были сопоставимы по исходным клиническим и ангиографическим характеристикам, в том числе по медикаментозному сопровождению, за исключением более частого использования абциксимаба в группе ОСКА (49 и 100%;  $p < 0,00001$ ). Результаты показали, что в группе ОСКА успех процедуры составил 95% против 77% в группе НСКА ( $p = 0,008$ ), главным образом за счет снижения частоты дистальной эмболизации, развития феномена “slow / no reflow” и лучшим ангиографическим показателем кровотока по STFC. Авторы также отмечают уменьшение тромботической нагрузки в ИСКА к моменту имплантации стента в группе ОСКА и более низкий пик креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови ( $p = 0,02$ ). Среди общей выборки пациентов в 44% выполнялось срочное ЧКВ после неуспешной ТЛТ [308].

В 2011 году L. Tang и коллеги [309] провели сравнительное наблюдательное исследование применения ОСКА и НСКА при ИМпСТ. Одним из важных критериев включения в исследование было наличие массивного коронарного тромбоза ( $TTG \geq 3$ ) при первичной КАГ. На фоне фармакологического сопровождения (аспирин, клопидогрел, НФГ, тирофибан, бета-блокаторы, ингибитор АПФ), после МВА (катетер Zeek 6 Fr), 87 пациентов были распределены по группам в зависимости от выраженности остаточного тромбоза: при невыраженном тромбозе проводилась НСКА ( $n = 47$ ), в случаях массивного коронарного тромбоза – ОСКА ( $n = 40$ ) с последующим проведением контрольной КАГ через 7 дней. Согласно результатам проведенных вмешательств, в группе ОСКА наблюдалось значимое преимущество в ангиографических конечных точках: снижение показателя STFC ( $p = 0,018$ ),

чаще ( $p = 0,017$ ) наблюдалась перфузия миокарда MBG 3. Важно, что через 6 месяцев в группе ОСКА сократительная функция ЛЖ, оцененная по индексу подвижности стенки ЛЖ (Wall motion score index), была статистически значимо лучше ( $p < 0,01$ ), чем в группе НСКА [309].

В 2012 году D. Ке и соавт. [310] провели ретроспективный анализ лечения 103 пациентов с ИМпСТ. В группу НСКА были определены 50 пациентов, в группу ОСКА – 53 пациента. Группы пациентов были относительно сбалансированы по наличию факторов риска: средний возраст (61 и 58 лет соответственно), мужчины (76 и 81%), курильщики (28 и 25%), наличие СД (15 и 17%), гиперхолестеринемии (20 и 25%). Пациентам непосредственно после КАГ, с целью достижения эпикардального коронарного кровотока по шкале TIMI  $\geq 1$ , была выполнена МИМС (МВА или баллонная предилатация). Промежуток времени от появления симптомов до проведения ЧКВ составлял в среднем  $6,10 \pm 2,85$  ч в группе НСКА и  $6,81 \pm 4,02$  ч в группе ОСКА. Повторная ангиография и имплантация стента (на основании оценки степени остаточного стеноза в ИСКА) проводилась не ранее чем через 7 дней. При контрольной КАГ перфузия миокарда была заметно лучше в группе ОСКА, чем в группе НСКА (MBG  $2,45 \pm 0,67$  и  $1,80 \pm 0,88$ ;  $p < 0,001$ ), через 6 месяцев ФВ ЛЖ была значимо выше в группе ОСКА по сравнению с пациентами из группы НСКА ( $55,2 \pm 6,9$  и  $51,8 \pm 9,6$  соответственно;  $p = 0,044$ ). Через 1 год наблюдения частота МАСЕ была также ниже в группе ОСКА, чем в группе НСКА (9,4 и 28%;  $p = 0,021$ ). Случаев развития больших кровотечений и перипроцедурных повторных ИМ в группе ОСКА не зафиксировано. Авторы отмечают, что задержка в стентировании позволила в конце концов избежать имплантации стента в ИСКА у 12/53 (22,6%) и, в первую очередь, у молодых пациентов [310; 311].

В рандомизированном контролируемом исследовании DEFER-STEMI D. Carrick и соавт. [95] отобрали 101 пациента с острым ИМпСТ и разделили на две группы (группа НСКА – 49 пациентов, группа ОСКА – 52 пациента), которые были относительно хорошо сбалансированы по наличию таких факторов риска, как возраст в среднем по группе (62 и 58 лет), доле мужчин (73 и 65%), наличие

СД (12 и 13%). Всем пациентам был назначен аспирин (300 мг), клопидогрел (600 мг), гепарин. Промежуток времени от возникновения симптомов до проведения ЧКВ составлял в среднем 183 мин в группе НСКА и 166 мин в группе ОСКА. Восстановление эпикардального кровотока в группе ОСКА проводилось с помощью МВА и/или баллонной предилатации. Протокол лечения пациентов группы ОСКА включал в себя внутривенное введение тирофибана (0,15 мкг/кг/мин) и подкожное введение эноксапарина (1 мг/кг/12 ч) в течение до 16 часов с последующим проведением КАГ в промежуток от 4 до 16 часов. Пациенты группы НСКА получали тирофибан (0,15 мкг/кг/мин) в течение 12 ч. Показано, что в группе ОСКА меньшее количество пациентов были подвержены феномену “slow / no reflow” после стентирования (5,9 и 28,6%;  $p = 0,005$ ), у меньшего числа пациентов наблюдались признаки дистальной эмболизации (9,8 и 32,7%;  $p = 0,010$ ), чаще наблюдалась миокардиальная перфузия MBG 3 (53,1 и 80%;  $p = 0,004$ ). Исследователи также обнаружили статистически значимое увеличение максимального диаметра стеноза с 3 до 3,5 мм (3,0 (межквартильный размах: 3,0–3,5) и 3,5 (3,0–4,0);  $p < 0,0001$ ) и длины (28 (18–32) против 28 (20–40);  $p = 0,002$ ) по сравнению с предполагаемыми размерами в ходе выполнения первого ЧКВ, проведенного одним и тем же хирургом. По данным МРТ миокарда с контрастированием, через 6 месяцев после рандомизации в группе ОСКА процент «спасенного» миокарда (от массы ЛЖ) был статистически значимо большим по сравнению с группой НСКА (19,7 и 14,7%;  $p = 0,027$ ). Индекс спасенного миокарда (MSI) также был выше в группе ОСКА по сравнению с группой НСКА (68 и 56%;  $p = 0,031$ ) [95; 311]. Несмотря на продолжительный период наблюдения ( $352 \pm 79$  дней) авторы исследования [95] дают лишь описательную статистику клинических исходов, не приводя результатов статистического анализа клинической конечной точки. Согласно полученным результатам, в течение 1 года после рандомизации в группе ОСКА у 2 пациентов возник перипроцедуральный рецидив острого ИМ, еще у 3 возник ИМ без подъема ST, в группе НСКА 2 пациентов госпитализировали с нестабильной

стенокардией (одному из них провели ЧКВ), еще 1 пациент был госпитализирован с ИМ без подъема ST.

В 2015 году J. Pascal и соавт. [312] в нерандомизированном наблюдательном исследовании провели анализ лечения 279 пациентов с ИМпST, из которых лишь 56 (20%) пациентов были подвергнуты ОСКА. Показано, что группу ОСКА в сравнении с группой НСКА составляли более молодые пациенты (в среднем возраст в группах составил  $57,9 \pm 2,0$  и  $63,1 \pm 1,0$ ;  $p = 0,02$ ), чаще курящие (86 и 66%;  $p = 0,01$ ) мужчины (89 и 74%;  $p = 0,01$ ). В группе ОСКА чаще применяли прасугрел (73 и 53%;  $p = 0,01$ ) и абциксимаб (73 и 39%;  $p < 0,001$ ), реже клопидогрел (26 и 42%;  $p = 0,02$ ). Целью первичного вмешательства было восстановление антеградного кровотока в ИСКА до уровня TIMI  $\geq 2$ . Для этого в группе ОСКА преимущественно применяли МВА (73%) аспирационным катетером Eliminate 6 Fr, с большей средней частотой прохождения аспирационного катетера ( $2,3 \pm 0,6$  и  $1,7 \pm 0,1$ ;  $p = 0,01$ ) и реже применяли баллонную предилатацию (17 и 5%;  $p = 0,03$ ), чем в группе НСКА. Исследование проведено преимущественно среди пациентов с первичным ЧКВ (88%), а также среди пациентов с массивным коронарным тромбозом: средний индекс тромботической нагрузки TTG составил для НСКА  $4,7 \pm 0,4$ , а для ОСКА –  $4,2 \pm 0,1$ . Контрольная КАГ в группе ОСКА проводилась в среднем через  $4,3 \pm 3,2$  дня. Несмотря на более частое использование стента с лекарственным покрытием в группе ОСКА (52% против 27%;  $p < 0,001$ ), общая частота имплантации стентов в этой группе была значимо ниже, чем в группе НСКА (70 и 85%;  $p = 0,006$ ). Частота развития MACE в течение 1 года была значимо ниже в группе ОСКА (3,5 и 18%;  $p < 0,01$ ) и наблюдалась тенденция к более низкой частоте повторного ИМ (0 и 6,3%;  $p = 0,06$ ) [312].

В 2015 году V. Harbaoui и соавт. [313] при сравнении частоты перипроцедуральных осложнений у 98 пациентов с ИМпST (40 – ОСКА, 58 – НСКА) отмечают их меньшую частоту в группе ОСКА – 5% ( $n = 2$ ), чем в группе НСКА – 19% ( $n = 11$ ). В частности, в группе ОСКА возник 1 случай острой реокклюзии коронарной артерии через 1 час от первого вмешательства, у 1

пациента возник феномен “slow / no reflow” после имплантации стента. В группе НСКА отмечено 3 случая острого тромбоза стента, 4 случая развития дистальной эмболизации, 3 случая диссекции коронарной артерии и 1 случай безуспешной попытки стентирования из-за кальциноза артерий. При этом авторы отмечают, что в обеих группах с целью восстановления эпикардального коронарного кровотока до уровня TIMI 3 применяли преимущественно МВА с равной частотой в группах ОСКА и НСКА (82,5 и 82,8%). Однако в группе ОСКА пациенты были моложе (60,1 против 68 лет) и у них чаще применяли блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (62,2% против 31,6%;  $p = 0,03$ ), по сравнению с группой НСКА [313].

Важно, что и в этом исследовании 7 пациентам в группе ОСКА не проводили стентирования (решение об имплантации стента в группе ОСКА принималось по результатам контрольной КАГ, в среднем через 24 ч), так как ангиографический сеноз был  $< 50\%$ ) [313]. По мнению исследователей, у этих пациентов окклюзия была вызвана по большей части тромбозом, а не лежащей в основе стеноза атеросклеротической бляшкой. В случае если при окклюзии преобладает тромбоз, а не атеросклеротическая бляшка, а последующая медикаментозная терапия позволяет избежать стентирования, то потенциал дальнейшего развития таких разорванных атеросклеротических бляшек при фармакологической терапии невелик [311; 314]. Факторами, которые должны, по мнению авторов, служить причиной выбора стратегии ОСКА, являются наличие эпикардального коронарного кровотока по шкале TIMI не менее 3, уменьшение болей в груди, резолуция сегмента ST  $> 50\%$  на ЭКГ после восстановления кровотока; а также вторичные: массивный коронарный тромбоз (TTG 3–4), клиническая тяжесть пациента, комплексное поражение сосудов, бифуркационное поражение, коморбидность и возраст. Кроме того, исследователи ссылаются на исследование G. Rioufol и соавт., в котором было описано развитие поврежденных бляшек после ОКС; в результатах говорится о благоприятном прогнозе при медикаментозном лечении, регрессии бляшки на 50% в течение 2 лет, а также

о постепенном снижении выраженности стеноза без развития острых состояний [311, 315].

В 2016 году были опубликованы данные двухцентрового исследования INNOVATION [316], в которое включили 114 пациентов, рандомизированных в группы ОСКА и НСКА. По данным МРТ через 30 дней после первичной реперфузии не выявлено различий в размерах ИМ и частоте микрососудистой обструкции. Однако при ИМ передней стенки размер инфаркта (16,1% против 22,7%;  $p = 0,017$ ) и частота микрососудистой обструкции (43,8% против 70,3%;  $p = 0,047$ ) были значительно ниже в группе ОСКА, чем в группе НСКА. К недостаткам этого исследования, которые могли исказить полученные результаты, следует отнести тот факт, что в среднем время до второй процедуры в ОСКА составило 72,8 часа и в этот период не было потребности в срочной реваскуляризации. Но в дальнейшем 6 пациентов из группы ОСКА были переведены в группу НСКА из-за прогрессирования расслоения или из соображений безопасности после рандомизации [316].

В 2016 году Н. Kelbæk и соавт. [32] провели более крупное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 1215 пациентов. Пациенты были независимо распределены по группам: 612 – в группу НСКА, 603 – в группу ОСКА. Исходные данные для пациентов групп НСКА и ОСКА были сбалансированы: средний возраст (62 и 61 год соответственно), мужчины (74 и 76%), курящие (51 и 54%) и др. Пациентам назначалась нагрузочная доза аспирина, клопидогрел или прасугрел либо тикагрелор. Ингибиторы GP IIb/IIIa чаще применялись в группе ОСКА, чем НСКА (35 и 16%;  $p < 0,0001$ ). Целью первичного вмешательства было восстановления антеградного кровотока в ИСКА до уровня TIMI 2–3, технический аспект включал в себя использование проводника, баллонного и/или аспирационного катетера. Промежуток времени от возникновения симптомов до проведения ЧКВ составлял в среднем 168 мин как в группе НСКА, так и в группе ОСКА. В группе ОСКА контрольная КАГ в среднем проводилась через 48 ч. Согласно полученным результатам, не было выявлено каких-либо значительных различий в первичной конечной точке (42

мес. в среднем) между группами в вероятности развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (MACE) без статистической разницы (18% для НСКА и 17% для ОСКА;  $p = 0,92$ ). После оценки остаточного стеноза, 93 (15%) больным из группы ОСКА удалось избежать имплантации стента (стеноз  $< 30\%$ ). Отмечается, что у 8 (1,3%) пациентов кровотоков в ИСКА ухудшился перед вторым этапом ЧКВ по сравнению с результатами первого. У 1 ( $< 1\%$ ) пациента возник рецидив острого ИМ до отсроченного ЧКВ [32; 311]. По данным МРТ в этом исследовании не получено эффекта ОСКА по сравнению с НСКА на конечный размер инфаркта, индекс спасенного миокарда и частоту выявления микрососудистой дисфункции.

Однако выделена группа пациентов, у которых ОСКА может иметь преимущества. Так, у пациентов с длиной стента  $\geq 24$  мм ОСКА статистически значимо ( $p = 0,006$ ;  $p$  для взаимодействия =  $0,005$ ) уменьшало конечный размер инфаркта – 6% (2–18%) против 13% (7–23%) при НСКА [317]. Как указывалось выше, именно по результатам этого исследования ОСКА не было рекомендовано к рутинному применению при лечении пациентов с ИМпСТ [33]. В самом исследовании есть несколько принципиальных недостатков. Один из них – отбор пациентов в группу ОСКА с состоянием коронарного кровотока TIMI 2. Это предполагает, что у этих пациентов в период до повторной КАГ перфузия миокарда находилась на изначально более низком уровне, что неизбежно повлияло на клинические исходы. Такие пациенты должны быть исключены из анализа. Кроме того, период до повторного вмешательства в 48 ч, вероятно, слишком короткий, чтобы спонтанные структурные изменения регрессировали, а антитромботическая терапия оказала свое воздействие на тромб в полной мере. Авторы указывают, что признать полное отсутствие тромба у всех больных на контрольной ангиограмме довольно сложно [311]. Более того, проведенный в дальнейшем анализ ангиографических исходов показал, что ОСКА ( $n = 594$ ) по сравнению с НСКА привело к снижению частоты дистальной эмболизации на 33% (ОШ 0,67, 95% ДИ: 0,46–0,98;  $p = 0,040$ ) и феномена “slow / no reflow” на 40% (ОШ 0,60, 95% ДИ: 0,37–0,97;  $p = 0,039$ ). Особенно выраженный эффект

отмечен в подгруппах пациентов высокого риска. Так, у пациентов старше 65 лет частота феномен “slow / no reflow” была ниже на 64% (ОШ 0,36, 95% ДИ: 0,17–0,72;  $p = 0,004$ ) и дистальная эмболизация – на 66% (ОШ 0,34, 95% ДИ: 0,18–0,63;  $p = 0,001$ ), у пациентов с окклюзией ИСКА при поступлении снижение феномена “slow / no reflow” составило 67% (ОШ 0,33, 95% ДИ: 0,16–0,65;  $p = 0,001$ ) и дистальная эмболизация – 46% (ОШ 0,54, 95% ДИ: 0,31–0,96;  $p = 0,036$ ), у пациентов с тромбозом > 3 степени частота феномена “slow / no reflow” была ниже на 63%: (ОШ 0,37, 95% ДИ: 0,20–0,67;  $p = 0,001$ ) и дистальной эмболизации – на 61% (ОШ 0,39, 95% ДИ: 0,24–0,64;  $p < 0,001$ ) [38].

В работе К. Isaaz и соавт. 17 (33%) из 52 пациентов с ОСКА проводилось стентирование в среднем через 6 дней из-за стойкого существенного тромба на предыдущей контрольной КАГ [39; 318].

Начиная примерно с 2016 года, исследователям становятся доступны результаты нескольких публикаций, посвященных методике ОСКА, что позволяет планировать работу с учетом накопившегося опыта. В дальнейшем публикуется больше данных о методике ОСКА; многие авторы проводят исследования в контексте массивного коронарного тромбоза ИСКА, а критерием успеха первичной процедуры у пациентов в группе ОСКА считают достижение кровотока на уровне TIMI 3. В этих работах будет продемонстрировано преимущество в ангиографических конечных точках (конечное значение TIMI, MBG), тем не менее клинически значимый эффект в пределах одного рандомизированного или нерандомизированного исследования преимущественно достигнут не будет.

В рандомизированном исследовании, проведенном L. Belle и соавт. [319], феномен “slow / no reflow” встречался примерно с одинаковой частотой как в группе НСКА, так и в группе ОСКА (10 и 9%;  $p = 0,9$ ), однако по данным МРТ исследования сердца, проведенного на 5-й день после первичного ЧКВ, микрососудистая обструкция была несколько менее выражена в группе НСКА, чем в группе ОСКА (1,88 и 3,96% от массы ЛЖ;  $p = 0,049$  с учетом зоны риска) [311]. Вместе с тем между группами не различались медианная масса инфаркта,

ФВ ЛЖ, частота больших кардиальных осложнений за 6 месяцев наблюдения. Однако в метаанализе 4 исследований (1570 пациентов с ИМпСТ, из которых у 779 было проведено ОСКА и у 791 – НСКА; 797 участникам проведено МРТ сердца, медиана наблюдения 9 мес.) показано, что при ОСКА был более низкий риск развития “slow / no reflow” в ИСКА (ОШ 0,54, 95% ДИ: 0,41–0,72;  $p < 0,001$ ), риск микрососудистой обструкции не различался. Благоприятный эффект ОСКА наблюдался преимущественно у лиц с высокой степенью тромботической нагрузки (степень тромба ТІМІ  $> 3$ ), и эффект лечения коррелировал с общей длиной стента, имплантированного в ИСКА [320].

В небольшом исследовании [321] с общей выборкой в 47 человек с ИМпСТ и исходно с массивным коронарным тромбозом (ТТГ 2–4) в группе ОСКА отмечены значительно более низкая частота встречаемости феномена “slow / no reflow”, тенденция к более высоким значениям ФВ ЛЖ. Большие кардиальные события за период в 72 месяца были без статистической разницы между подгруппами.

В 2019 году G. Janssens и соавт. [322] опубликовали рандомизированное исследование, посвященное сравнению методик ОСКА и НСКА у пациентов с транзиторным ИМпСТ, т.е. со спонтанной реперфузией в ИСКА. Общая выборка составила 142 пациента: 72 – в группе ОСКА и 70 – в группе НСКА. Изначальные клинические данные были сбалансированы между подгруппами. Помимо аспирина, среди подгрупп ОСКА и НСКА чаще применяли тикагрелор (80 и 73%), а также прасугрел (15 и 25%), клопидогрел (6 и 0%), ингибиторы Gr IIb/IIIa (9 и 10%). В данном исследовании для расчета времени до вмешательства у пациентов в группе ОСКА использовали шкалу риска GRACE ( $> 140$  баллов – в течение 24 ч, при баллах  $\leq 140$  – в течение 72 ч). Согласно результатам МРТ-сканирования сердца через 4 месяца в процентном выражении объем ИМ от объема ЛЖ составил 0,4%, без разницы между подгруппами, как и ФВ ЛЖ, составившая в среднем 59%. По прошествии 1 года частота МАСЕ в группе ОСКА была 5,7%, в группе НСКА – 4,4% [322]. Поскольку важным критерием является достижение коронарного кровотока ТІМІ 3, в чем

невозможно убедиться в таком дизайне исследования из-за отсутствия визуализации коронарного русла, вероятно, это не следует рассматривать как оптимальный вариант терапии.

В 2019 году вышло другое исследование [323] (100 пациентов), согласно результатам которого в группе ОСКА статистически значимо реже встречалась частота дистальной эмболизации или развитие феномена “slow / no reflow”, чем в группе НСКА ( $p = 0,016$ ). В ближайшем послеоперационном периоде (до выписки из лечебного учреждения) частота МАСЕ была ниже в группе ОСКА, чем в группе НСКА ( $p = 0,037$ ), преимущественно за счет снижения сердечно-сосудистой смертности ( $p = 0,012$ ). Важно, что в группе ОСКА каждому четвертому (24%) пациенту стентирование не проводилось. Недостатком этого исследования является отсутствие рандомизации.

В 2020 году выходит сходное исследование [324] (100 пациентов с ИМпСТ и массивным тромбозом ИСКА ( $TTG \geq 3$ )). По результатам 30-дневного периода наблюдения не было обнаружено преимущества как в ангиографических конечных точках, так и в комбинированном показателе МАСЕ. В группе ОСКА примерно каждому второму пациенту (42%) стентирование не выполнялось.

По данным рандомизированного исследования А.М. Magdy и соавт., финальный коронарный кровоток ТІМІ и миокардиальная перфузия по МВГ были значимо лучше в группах ОСКА ( $p = 0,019$  и  $p < 0,001$ ). Частота 6-месячного МАСЕ была значимо выше в группе НСКА, чем в группах ОСКА ( $p = 0,029$ ). Преимущество в конечных точках у пациентов в группе ОСКА (7 дней) было незначимым, по сравнению с группой ОСКА (4–16 ч). В 4 случаях (8% пациентов) в группе ОСКА 4–16 часов удалось избежать стентирования ИСКА, в то время как в группе ОСКА 7 дней удалось избежать имплантации стента в 10 (20%) случаях [325].

В рандомизированном исследовании [326] не было получено статистически значимых различий в частоте 1-летнего МАСЕ в группе ОСКА по сравнению с НСКА (3,8 и 9,1%;  $p = 0,32$ ). Аналогичные данные об отсутствии значимой разницы в частоте развития повторного ИМ, сердечной смерти, смерти от всех

причин, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и кровотечений между группами ОСКА и НСКА через 90 дней наблюдения приводят в своем исследовании у пациентов с ИМпСТ и массивным тромбозом ИСКА D. Luo и соавт. [327]. Однако частота развития феномена “slow / no reflow” была статистически значимо ниже в группе ОСКА по сравнению с НСКА в виде достижения миокардиальной перфузии MBG 2–3 (100 и 53,1%;  $p < 0,01$ ).

В 2021 году публикуется другое исследование [328], посвященное применению стратегии ОСКА у пациентов с ИМпСТ. В исследовании приняли участие 179 пациентов: 52 в группе ОСКА и 127 в группе НСКА. Первичные данные пациентов были сопоставимы между подгруппами, за исключением преобладания пациентов с АГ и гиперлипидемией в группе ОСКА. Всем пациентам назначали аспирин (250 мг) и клопидогрел (600 мг), в обеих группах (ОСКА и НСКА) редко применяли ингибиторы Gr IIb/IIIa (9,6 и 15,7%). Для восстановления кровотока в ИСКА до уровня TIMI 3 применяли баллонную предилатацию и/или МВА, были также пациенты и со спонтанной реперфузией. Повторное вмешательство проводилось через 3–7 дней. В результате не было обнаружено значимой разницы при анализе клинических конечных точек: MACE (1,9 и 9,4%), общая смертность (0 и 6,3%), кардиальная смертность (0 и 6,3%), повторный ИМ (1,9 и 5,5%), инсульт (0 и 0%) между группами ОСКА и НСКА. Однако по результатам контрольной КАГ 41% ( $n = 21$ ) пациентов группы ОСКА имплантация стента проведена не была [328].

В 2017 году G.L. De Maria и соавт. [329] публикуют мета-анализ, в который включено 3 рандомизированных и 5 нерандомизированных исследований с общей выборкой в 2101 пациент. Согласно анализу полученных результатов, по первичным клиническим конечным точкам, таким как сердечно-сосудистая смертность (ОШ 0,79;  $p = 0,36$ ), частота рецидива ИМ (ОШ 0,95;  $p = 0,96$ ), необходимость в выполнении повторной реваскуляризации целевого сосуда (ОШ 1,37;  $p = 0,17$ ), между группами НСКА и ОСКА не было замечено статистически значимой разницы. Однако при анализе вторичных конечных точек показано, что в группе ОСКА статистически реже развивался феномен “slow / no reflow” по

данным кровотока по TIMI < 3 (ОШ 0,43;  $p = 0,05$ ) и MBG < 2 (ОШ 0,25;  $p = 0,001$ ). Указывается, что в нерандомизированных исследованиях в группах ОСКА частота развития феномена “slow / no reflow” при анализе кровотока по TIMI < 3 была значимо ниже, чем в группах НСКА (ОШ 0,26;  $p < 0,001$ ), чего не наблюдается при анализе рандомизированных исследований ( $p = 0,81$ ). Полученную такую статистически значимую разницу можно связать с более оптимальными критериями включения в группу ОСКА [329].

В другом, проведенном также в 2017 году, метаанализе J. Qiao и соавт. [330], который включил в себя 9 исследований с общей выборкой в 2175 пациентов, частота возникновения феномена “slow / no reflow” была ниже в группах ОСКА (ОШ 0,25;  $p = 0,002$ ) по сравнению с группами НСКА, при этом вероятность была ниже в результатах нерандомизированных исследований (ОШ 0,13;  $p < 0,0001$ ), чем в рандомизированных исследованиях (ОШ 0,51;  $p = 0,23$ ). При этом авторы указывают на неоднородность общей выборки [330]. Сходные данные о более низкой вероятности возникновения феномена “slow / no reflow”, получены в 2017 г. в метаанализе J.M. Lee и соавт. [311; 331], в который включили 7 нерандомизированных исследований и 3 регистра, данные о 2281 пациенте с ИМпСТ. Так, феномен “slow / no reflow” отмечен при ОСКА в 3,8% случаев, а при НСКА – в 8,4% (ОР 0,29, 95% ДИ: 0,14–0,61;  $p = 0,001$ ); в случае ОСКА была ниже и композитная точка перипроцедуральных осложнений (острый тромбоз стента, феномен “slow / no reflow”, дистальная эмболизация) – 5,3% против 10,2% (ОР 0,36, 95% ДИ: 0,18–0,69;  $p = 0,002$ ) [331].

По мнению G.L. De Maria и соавт., стратегия отсроченного стентирования могла бы стать реальной альтернативой традиционному подходу с немедленным стентированием у «избранных» пациентов с ИМТпСТ, проходящих первичное ЧКВ [329].

Кроме того, при анализе нерандомизированных исследований у пациентов группы ОСКА отмечалась меньшая частота возникновения MACE (ОШ 0,3;  $p = 0,0004$ ), что не подтверждалось при анализе рандомизированных исследований (ОШ 0,98;  $p = 0,87$ ). Сообщается, что в долгосрочной перспективе

(> 6 месяцев) ФВ ЛЖ была достоверно выше в группе ОСКА (ОШ 1,90;  $p = 0,001$ ) по сравнению с НСКА, однако данный результат был получен при анализе только двух исследований ( $n = 876$ ). Не было замечено статистической разницы между вероятностью возникновения больших кровотечений (ОШ 1,61;  $p = 0,26$ ), рецидива ИМ (ОШ 0,97;  $p = 0,96$ ), повторной реваскуляризацией целевого сосуда (ОШ 0,97;  $p = 0,95$ ) [311].

Позднее А.Н. Mahmoud и соавт. [332] опубликовали мета-анализ, в который включили 4 исследования с участием 1570 пациентов. Стратегия ОСКА была связана с более низкой частотой развития феномена “slow / no reflow” (ОР 0,49, 95% ДИ: 0,24–0,96) и улучшением оценки MBG до 3 баллов (ОР 1,42, 95% ДИ: 1,14–1,77), по сравнению с НСКА. При среднем сроке наблюдения  $34 \pm 15$  месяцев при обеих стратегиях не было различий в риске смерти от всех причин (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,58–1,24), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,84, 95% ДИ: 0,48–1,45), повторного инфаркта (ОР 1,54, 95% ДИ: 0,43–5,49) и тромбоза стента (ОР 0,35, 95% ДИ: 0,04–3,35;  $p = 0,36$ ) [332].

И наконец в 2020 году выходит метаанализ 10 исследований, в 4 из которых были включены пациенты с ОКС без подъема сегмента ST и в 6 – с ИМпST. Не было выявлено существенных различий между НСКА и ОСКА в отношении риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ИМ, смертности от всех причин, реваскуляризация целевого сосуда или значимого кровотечения по потоку TIMI 3, ФВ, полному разрешению сегмента ST. И хотя у пациентов группы НСКА была тенденция к увеличению частоты сердечной смерти (ОР 1,19, 95% ДИ: 0,69–2,07;  $p = 0,525$ ) и феномена “slow / no reflow” (ОР 1,60, 95% ДИ: 0,91–2,84;  $p = 0,105$ ), различия не были статистически значимыми. Результаты этого исследования показали, что отсроченное ЧКВ не принесло существенных преимуществ для клинических конечных точек [333].

Таким образом, данные ранее проведенных мета-анализов весьма разноречивы, в них не изучали выраженность тромботической нагрузки ИСКА, как и влияние временного интервала от первого вмешательства до повторной КАГ на клинические конечные точки.

Еще один момент, который следует подчеркнуть: в случае ОСКА при массивном коронарном тромбозе у части пациентов можно избежать стентирования в связи с ангиографически невыраженным поражением коронарной артерии. На это указывают практически во всех выполненных исследованиях. Самое главное, что длительное наблюдение за этими пациентами не выявляет ухудшения прогноза по сравнению с теми, у кого проведено НСКА. В частности, в исследовании DINAMI 3 DEFER удалось избежать стентирования у 13,9% пациентов. У этих пациентов средний уровень стеноза составлял 40%, средний диаметр сосуда – 2,9 мм, а средняя длина поражения – 11,4 мм. При медиане наблюдения 3,4 года комбинированная конечная точка (все случаи смерти, повторный ИМ и реваскуляризация таргетного сосуда) наступила у 14 и 16% в группах без стентирования и НСКА соответственно (нескорректированный коэффициент риска составил 0,87, 95% ДИ: 0,48–1,60;  $p = 0,66$ ) [334]. Аналогично в исследовании [324] в группе ОСКА примерно каждому второму пациенту (42%) стентирование не выполнялось. В работе [328] по результатам контрольной КАГ 41% ( $n = 21$ ) пациентов группы ОСКА имплантация стента проведена не была. При этом авторы отмечают, что задержка во времени проведения контрольной КАГ увеличивала число пациентов, у которых можно избежать имплантации стента. По данным А.М. Magdy и соавт. через 4–16 ч удалось избежать стентирования у 8% пациентов, через 7 суток – в 20% случаев [325]. Сходные данные приведены в работе D. Ke и соавт. – задержка в стентировании позволила в конце концов избежать имплантации стента в ИСКА у 12/53 (22,6%) пациентов и в первую очередь – у молодых [310].

В целом анализ литературы показывает, что сохраняются разноречивые сведения о целесообразности проведения ОСКА, его эффективности и безопасности, целевых группах пациентов для ОСКА, методике проведения, остаются нерешенными вопросы, в частности, определения оптимального времени проведения ОСКА.

Российских исследований по ОСКА очень мало: это описания либо отдельных клинических случаев, либо серии с включением небольшого числа

пациентов. Например, опубликованы данные о 12 больных ИМпСТ, у которых при КАГ был обнаружен массивный тромбоз ИСКА длиной > 3 диаметров артерии при наличии кровотока TIMI 2–3 [335; 336]. В этом исследовании повторную КАГ и стентирование остаточного стеноза выполняли через 1 сут после назначения антитромботической терапии. При этом обнаружена регрессия тромба у всех пациентов (визуально: у 8 – полный лизис, у 4 – частичный). У 11 больных выполнено стентирование остаточного стеноза без осложнений. У 1 больного стентирование не выполнялось из-за незначимости стеноза.

Наверное, доказательством тому, что вопрос о целесообразности и безопасности ОСКА остается открытым, является начатое в 2020 году новое исследование PRIMACY (Primary Reperfusion Secondary Stenting), дизайн которого был изменен с учетом результатов исследований DEFER (Великобритания), MIMI (Франция), DANAMI-3 (Дания), INNOVATION (Южная Корея) [337].

Обсуждая в обзорной статье вопрос об отборе пациентов для ОСКА, А. Pradhan и соавт. склоняются к тому, что ОСКА следует рассматривать у пациентов с высокой тромботической нагрузкой, и подчеркивают: и НСКА, и ОСКА имеют свои преимущества и свои недостатки [338]. Следует, по-видимому, согласиться с их мнением о том, что к недостаткам НСКА можно отнести мальпозицию стента в отдаленном периоде и установку стента меньшего диаметра, чем требуется, за счет сохраняющегося в остром периоде ИМ спазма, вследствие активации симпатoadреналовой системы, и более частое развитие феномена “slow / no reflow”.

Как показывает проведенный нами анализ литературы, гипотеза, согласно которой при ОСКА увеличивается риск необходимости экстренного незапланированного стентирования, не подтверждается, нет и существенного увеличения риска кровотечения в связи с более агрессивной антикоагулянтной терапией.

При ОСКА есть положительные моменты: меньшая частота встречаемости развития феномена “slow / no reflow”, полная резорбция и уменьшение

тромботических масс при контрольных исследованиях, меньший размер ИМ, меньшее число имплантированных стентов, больший диаметр установленного стента. К отрицательным следует отнести риск повторной окклюзии ИСКА, увеличение продолжительности госпитального периода и в связи с этим увеличение стоимости госпитального лечения (Рисунок 1 [338]).

Остается неясным, следует ли, когда и каким образом проводить отсроченное стентирование. Были описаны важные различия при выполнении ОСКА, включая временной интервал между индексной реперфузией и стентированием (от 12 часов до 7 дней), выраженность исходной тромботической нагрузки, тип используемой дополнительной антитромботической терапии (бивалирудин или НФГ), нечастое или обязательное применение ингибиторов GP IIb/IIIa), а также продолжительность антитромботического лечения.

Таким образом остается большое число вопросов, требующих решения.



**Рисунок 1** – «Плюсы» и «минусы» методики отсроченного коронарного вмешательства (адаптировано А.В. Азаровым из [338])

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Мета-анализ клинических исследований, посвященных изучению эффективности отсроченного стентирования при массивном коронарном тромбозе**

Первым этапом диссертационной работы выполнен мета-анализ для оценки эффективности и безопасности методик отсроченного стентирования коронарных артерий [2].

Проведен поиск научных публикаций в различных электронных базах данных (PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU) в период с января 2000 года по сентябрь 2021 года. Дата последнего поиска источников в рамках данного исследования – 25.09.2021. Два автора провели независимый поиск литературы согласно представленной стратегии поиска. В поиск базы PubMed были включены и при необходимости адаптированы или переведены для других баз данных следующие медицинские ключевые слова и их сочетания: “stent”, “delayed”, “deferred”, “percutaneous coronary intervention”, “PCI”, “PTCA”, “STEMI”, “ST elevation”, “myocardial infarction (MI)”, “minimal intervention”. В частности, для поисковой базы PubMed использовался следующий поисковый запрос: ((delayed OR deferred) AND (stent)) OR ((percutaneous coronary intervention OR PCI OR PTCA) AND (deferred OR delayed)) OR ((STEMI OR myocardial infarction AND ST elevation) AND (deferred OR delayed OR minimal AND intervention)). Кроме того, в списках литературы найденных публикаций был проведен ручной поиск на предмет наличия соответствующих исследований. Выполнена проверка списка публикаций на наличие повторов (дубликатов).

#### **Критерии включения и исключения:**

- статьи на русском и английском языках, опубликованные в рецензируемых научных журналах;

- включались как рандомизированные, так и нерандомизированные исследования, посвященные сравнению эффективности методики ОСКА и НСКА в терапии ИМпСТ при первичном ЧКВ, а также при спасительном ЧКВ при тромболитической терапии и при проходящем ИМпСТ. Исследования, сообщающие об исходах ЧКВ без сравнения или контрольных групп, включены не были;
- в качестве первичного вмешательства в группе ОСКА могла быть использована баллонная дилатация и/или ручная тромбоаспирация; реперфузия в исследовании проходящего ИМпСТ является спонтанной.

### **Клинические конечные точки**

Поиск данных проводился для анализа различных клинических конечных точек. Первичной конечной точкой выступает встречаемость “slow / no reflow” при ангиографии: при оценке эпикардального кровотока (TIMI 3 – отсутствие “no reflow”; TIMI < 3 – “no reflow”), а также при анализе миокардиальной перфузии (MBG  $\geq$  2 – отсутствие “no reflow”, MBG < 2 – “no reflow”). В качестве первичной конечной точки также оценивали показатель СТФС.

Вторичными конечными точками были: 1) смертность; 2) сердечно-сосудистая смертность; 3) значительные сердечно-сосудистые осложнения (MACE); 4) повторная реваскуляризация; 5) повторный ИМ; 6) резолюция сегмента ST > 70%; 7) ФВ ЛЖ в отсроченном периоде.

### **Оценка методологического качества исследований**

Для оценки качества включенных в обзор рандомизированных клинических исследований и оценки общего риска смещения (risk of bias, RoB) использовали рекомендованную специалистами Кокрановского сотрудничества программу RoB 2 tool. Для оценки качества нерандомизированных исследований использовали программу ROBINS-1 tool. Оценка качества исследований проведена по всем предполагаемым программой доменам и вопросам об особенностях проведения исследования.

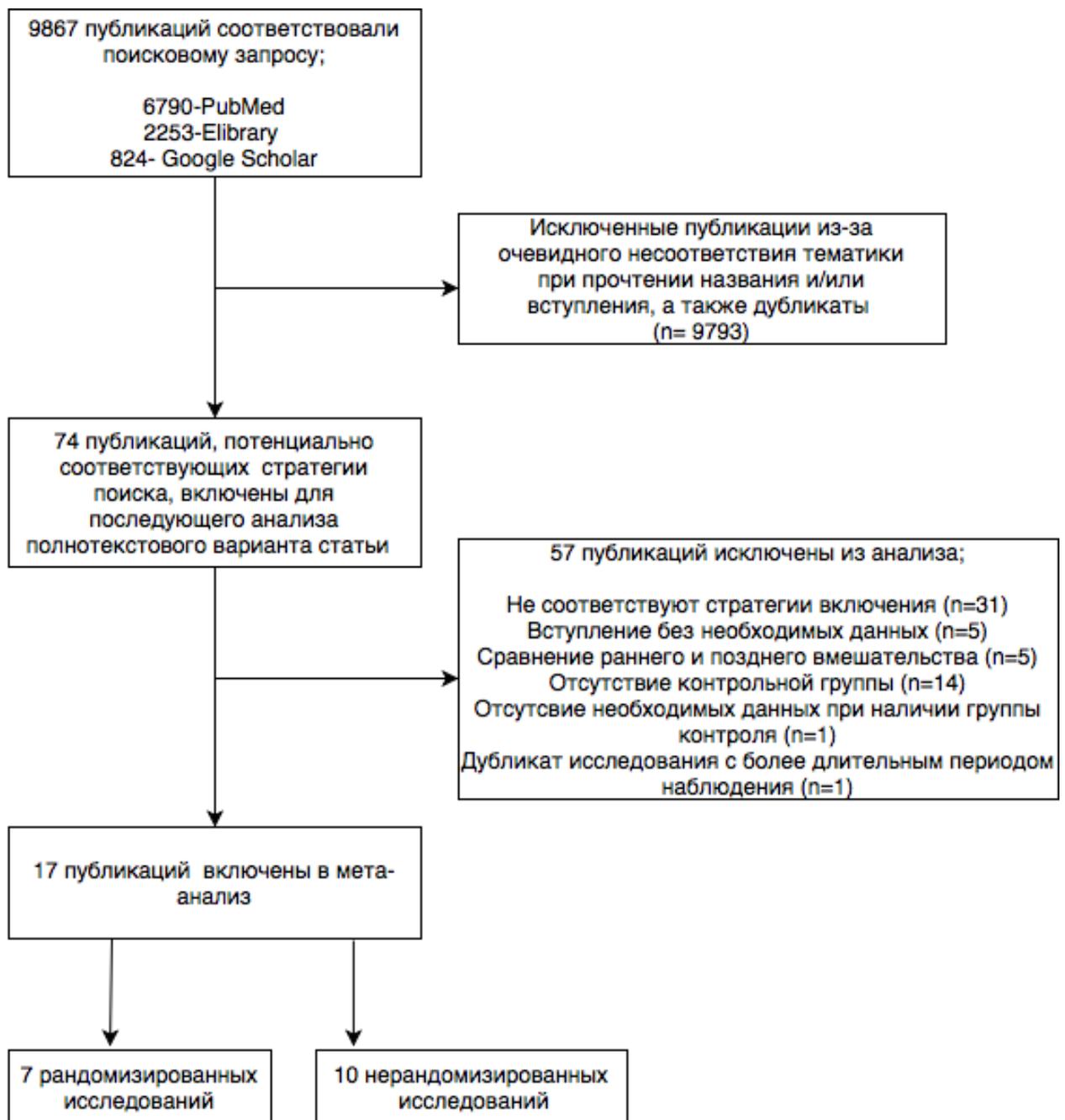
## Результаты поиска

В результате поиска было первично найдено 9867 потенциально подходящих публикаций (Рисунок 2). После прочтения названия и/или аннотации, 9793 статьи, а также дубликаты статей были исключены из дальнейшего анализа. Остальные 74 публикации были проанализированы с использованием выработанных критериев включения и исключения. После анализа полнотекстового варианта статьи 17 подходящих публикаций [25; 32; 95; 307; 308; 309; 310; 312; 313; 319; 321; 322; 323; 324; 325; 326; 327] были включены в мета-анализ (см. Рисунок 2). Среди анализируемых исследований 7 [32; 95; 307; 319; 322; 325; 326] являются рандомизированными ( $n = 2263$ ) и 10 [25; 308; 309; 310; 312; 313; 321; 323; 324; 327] нерандомизированными ( $n = 1242$ ) с общей выборкой в 3505 пациента.

### Характеристика исследований и оценка общего риска смещения

Основные характеристики 17 исследований приведены в Таблице 1. Изучаемые исследования различались по общему количеству пациентов. Исследование с наименьшим количеством пациентов включало в себя 47 пациентов, с наибольшим – 1215. Среди пациентов чаще встречались мужчины, в среднем каждый второй был курящим, средний возраст составил 61,3 года в группе НСКА и 59,3 года в группе ОСКА. Примерно 42% пациентов страдали АГ, 20% – СД. Чаще всего инфаркт-ответственной коронарной артерией в группе НСКА была передняя межжелудочковая ветвь – 43,5% наравне с ПКА – 42,9%, в группе ОСКА – ПКА (45,3%), тогда как передняя межжелудочковая ветвь – в 39,2% случаев. В некоторых исследованиях [324; 325] не приводится подробная информация обо всех экстрактируемых данных, но указывается, что параметры были сбалансированы между подгруппами. Среди всех исследований определенные характеристики пациентов были несбалансированы между подгруппами, что показано в Таблице 1. Чаще всего в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии использовали клопидогрел.

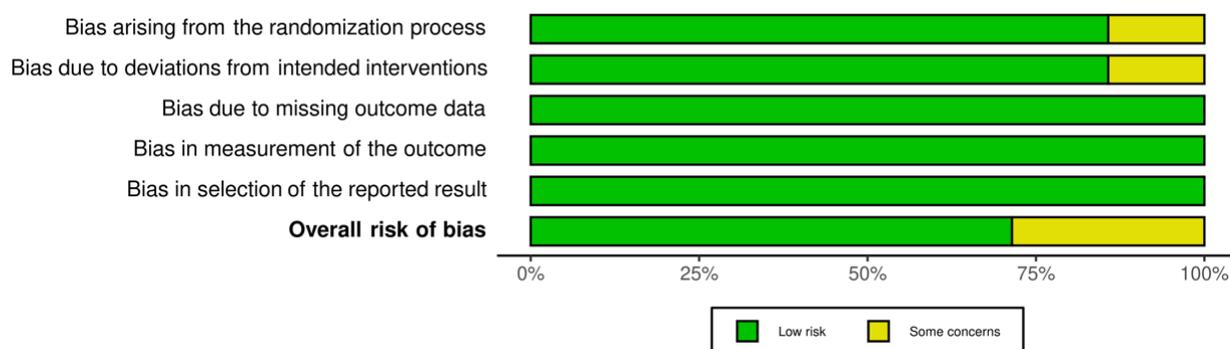
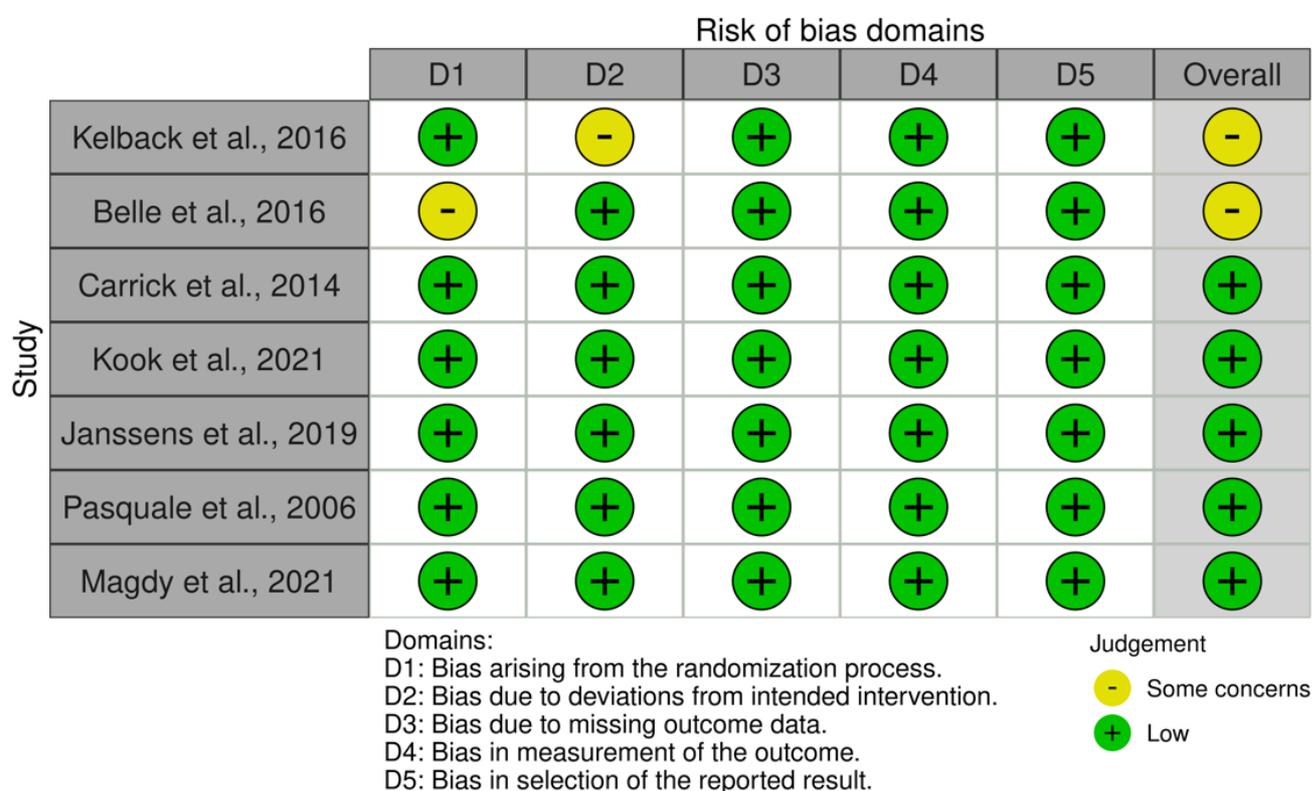
Период наблюдения варьировал от нескольких дней (до выписки из лечебно-профилактического учреждения) до 72 месяцев.



**Рисунок 2.** Диаграмма отбора исследований для сравнения методик немедленного стентирования против отсроченного стентирования коронарных артерий у пациентов с ИМпСТ

В некоторых исследованиях [309; 310; 313] авторы относили пациентов с более выраженной тромботической нагрузкой в группу ОСКА, что могло повлиять на результаты. Кроме того, в большинстве нерандомизированных

исследований сами хирурги, проводившие интервенцию, оценивали ангиографические результаты, что отражено в ROBINS-1 tool. Ряд авторов проводили свои исследования в контексте изначальной высокой тромботической нагрузки, то есть отбор пациентов в исследование выполнялся после начала процедуры ЧКВ. Исследования были проанализированы на предмет общего риска смещения с помощью RoB 2.0 tool для рандомизированных исследований (Рисунок 3) и ROBINS-1 tool для нерандомизированных исследований (Рисунок 4).



**Рисунок 3** – Оценка риска общего смещения рандомизированных исследований; ROB 2.0 tool

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Azarov et al., 2021	+	-	-	+	+	-	+	-
Pascal et al., 2015	-	-	-	+	+	-	+	-
Harboui et al., 2015	-	X	X	+	+	-	+	X
Ke et al., 2012	+	-	X	+	+	X	+	X
Tang et al., 2011	X	-	-	+	+	-	+	X
Meneveau et al., 2009	+	-	-	+	+	-	+	-
Custodio-Sánchez et al., 2018	-	+	-	+	+	-	+	-
Tabl et al., 2019	-	-	-	+	+	-	+	-
Elfekky et al., 2020	-	-	-	+	+	-	+	-
Luo et al., 2021	+	-	-	+	+	-	+	-

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

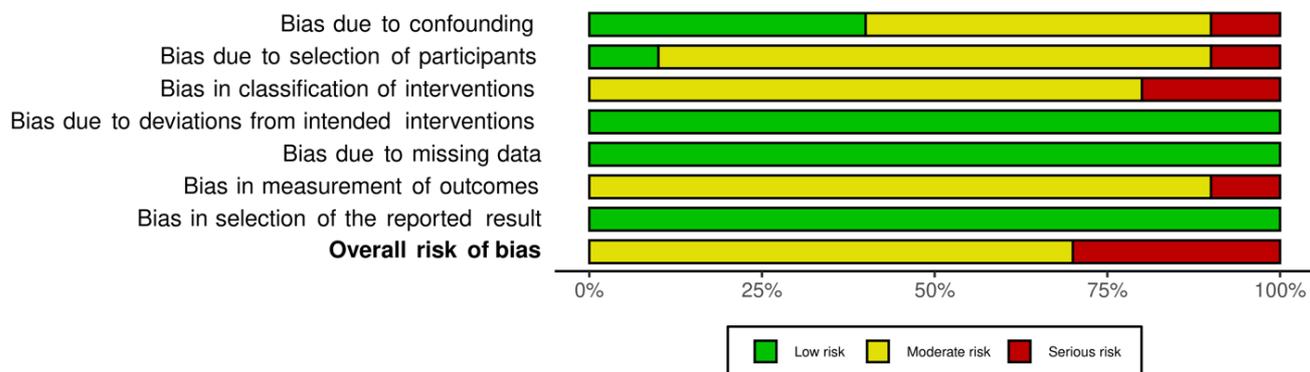
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

X Serious

- Moderate

+ Low



**Рисунок 4** – Оценка риска общего смещения для нерандомизированных исследований; ROBINS-tool

**Таблица 1 – Основные характеристики изучаемых исследований [2]**

Показатель	Характеристики исследований (авторы, год публикации)																
	рандомизированные исследования							нерандомизированные исследования									
	Kelbæk H., 2016 [32]	Belle L., 2016 [319]	Carrick D., 2014 [95]	Janssen s G.N., 2019 [322]	Di. Pasquale P., 2006	Magdy A.M., 2021 [325]	Kook H., 2021 [326]	Азаров А.В., 2021 [25]	Luo D., 2021 [327]	Pascal J., 2016 [312]	Harbaoui B., 2015 [313]	Ke D., 2012 [310]	Tang L., 2011 [309]	Menevea u N., 2009 [308]	Custodio-Sánchez P., 2018 [321]	Tabl M.A., 2019 [323]	Elfekky M.E., 2021 [324]
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Всего пациентов (НСКА/ОСКА)	1215 (612/603)	140 (73/67)	101 (49/52)	142 (70/72)	451 (225/226)	100 (50/50)†	114 (57/57)	105 (50/55)	245 (194/51)	279 (223/56)	98 (58/40)	103 (50/53)	87 (47/40)	78 (39/39)	47 (19/28)	100 (50/50)	100 (50/50)
Возраст (M ± SD) / Me (Q1–Q3)	62 (28–100) / 61 (32–93)	55 (47,9–63,1) / 60,6 (50,3–70,5)	62 ± 12 / 58 ± 11	62 ± 11,5 / 61,3 ± 11,2	59,1 ± 12 / 58,9 ± 13	54,0 ± 11,0 / 49,8 ± 10,3	59,2 ± 10,3 / 59,9 ± 13,2	57 (25–75) / 52 (25–75)	60,5 ± 11,75 / 59 ± 11,28	63 ± 1 / 57,9 ± 2,0	68 (39–94,5) / 60 (36–86)	61 ± 12 / 58 ± 12	64 ± 5 / 68 ± 9	60 ± 15 / 64 ± 11	61 ± 11 / 54 ± 15,2	57,5 ± 10,3 / 11,1	54,2 ± 9,4 / 58,6 ± 11,7*
Мужской пол, %	74/76	86/76	74/65	71/70	70/72	82/76	82,5/84,2	74/78,2	87,1/86,3	74/89	64/80	76/81	60/48	74/77	84/86	72/76	—**
Артериальная гипертензия, %	41/41	19/42	–	29/39	28/31	50/44	36,8/63,2*	38/34,5	44,6/52,9	56/50	49/37,5	30/36	51/43	49/44	47/39	60/54	—**
Дислипидемия, %	–	–	–	25/29,6	–	30/22	29,8/40,4	42/40	–	65/79	33/53	20/25	49/38	62/64	32/25	–	—**
Сахарный диабет, %	9/9	8/15	12/14	7/11	17/19	34/28	29,8/31,6	10/12,7	22,2/23,5	20/27	16/7,5	14,6/17	19/15	18/21	32/36	50/48	—**
Курение, %	51/54	74/60	–	50/43	35/33	52/54	49,1/56,1	70/67,3	68/76,5	66/86	57/70	28/25	57/48	–	47/46	44/48	—**
<b>ИОКА</b>																	
ПМЖВ, %	–	38/39	37/29	36/33	36/36	‡	65/56	40/32,7	46/45	44/41	52/40	40/42	47/43	46/46	32/7	50/52	–
ПКА, %	–	51/48	51/48	41/37	54/55	‡	28/42	48/58,2	47/43	41/43	36/47,5	44/47	34/30	31/31	63/79	32/26	–
ОВ, %	–	11/13	12/21	16/15	10/9	‡	7/2	12/9,1	8/12	12/16	10/10	16/11	19/28	23/23	5/14	18/22	–
<b>Антиагрегантная терапия (дополнительно к ацетилсалициловой кислоте)</b>																	
Клопидогрел, %	20/20	42/46	100/100	0/6	95/93	–	100/98,2‡	70/73‡	н/д	42/26	86,2/82,5	100/100	100/100	100/100	52,5/71	н/д	100/100
Тикагрелор, %	21/21	3/5	–	73/80	–	100/100	–	30/27‡	н/д	1/1	–	–	–	–	15,5/0	н/д	–
Прасургел, %	58/58	53/46	–	25/15	–	–	–‡	–	н/д	53/73	10,3/15	–	–	–	32/29	н/д	–

Показатель	Характеристики исследований (авторы, год публикации)																
	рандомизированные исследования							нерандомизированные исследования									
	Kelbæk H., 2016 [32]	Belle L., 2016 [319]	Carrick D., 2014 [95]	Janssens G.N., 2019 [322]	Di. Pasquale P., 2006	Magdy A.M., 2021 [325]	Kook H., 2021 [326]	Азаров А.В., 2021 [25]	Luo D., 2021 [327]	Pascal J., 2016 [312]	Harbaoui B., 2015 [313]	Ke D., 2012 [310]	Tang L., 2011 [309]	Meneveau N., 2009 [308]	Custodio-Sánchez P., 2018 [321]	Tabl M.A., 2019 [323]	Elfekky M.E., 2021 [324]
Блокаторы GP IIb/IIIa, %	16/35	99,9/100	98,9/98,1	10/9	100/100	–	70,2/77,2	100/100	н/д	39/73	31,6/62,2	100/100	94/100	49/100	63/79	16/100	100/100
Тромбаспирация, %	58/63	100/100	85,7/88,5	–	–	22/32	100/100	н/д	н/д	69/73	82,7/82,5	80/60,4*	100/100	23/15	58/57	н/д	–
Тромботическая нагрузка																	
Изначально (M ± SD)	4,6 ± 1,1 / 4,73 ± 0,21	2,22 ± 1,31 / 2,35 ± 1,35	–	–	3,98 ± 0,85 / 4,34 ± 0,63	4,59 ± 0,86 / 4,52 ± 0,93	3,98 ± 0,93 / 4,21 ± 0,92	–	4,7 ± 0,4 / 4,2 ± 0,1	82,5	–	3,88 ± 0,9 / 4,25 ± 0,92	4,5 ± 0,7 / 4,9 ± 0,8	3 ± 0,74 / 3,5 ± 0,75	4,95 ± 0,23 / 4,86 ± 0,36	4,38 ± 0,73 / 4,12 ± 0,75	–
После аспирации (M ± SD)	–	2,18 ± 1,2 / 2,14 ± 1,2	–	–	–	–	–	0,99 ± 0,98 / 0	–	4,2 ± 0,5 и 2,7 ± 0,1	–	1,28 ± 0,97 / 0,26 ± 0,52	1,6 ± 0,3 / 3,2 ± 0,5	–	–	3,82 ± 0,63 / 3,64 ± 0,49	–
Критерий включения TTG ≥ 3	–	–	≥ 2	–	–	2–5	–	+	+	–	†	+	+	2–4	+	+	+
TTG ≥ 3 ≥ 80% пациентов	–	–	45,5%	–	–	97%	–	100%	100%	–	–	100%	100%	60%	100%	100%	100%
Восстановление кровотока до TIMI	2–3	3	3	–	–	2–3	3	3	2–3	2–3	3	1–3	3	3	2–3	2–3	2–3
Задержка имплантации стента, Ме (Q1–Q3)	3 (1–4) дня	36 (29–46) часов	9 (6–12) часов	24–72 часа	45,6 ± 21 час	7 дней	72,8 часа (3–7 дней)	> 5 дней	48–72 часа	4,3 ± 3,2 дня	3 (1–131) дня	7 дней	7 дней	16 часов	18 часов	36 (24–48) часов	24–48 часов
Не стентировано в группе ОСКА	93 (15,4%)	9 (13,4%)	3 (5,8%)	8 (14,8)	145 (64,1%)	10 (20%)	4 (7%)	–	21 (41,2%)	17 (30%)	7 (17,5%)	12 (22,6%)	0	17 (38%)	10 (56%)	12 (24%)	21 (42%)
Общее время ишемии, мин	168 (120–264) / 168 (126–270)	190 (140–300) / 210 (142–333)	183 (131–337) / 166 (124–276)	–	–	–	–	398 ± 173 / 439 ± 243	560,9 ± 651,7 / 389,0 ± 560,9*	–	240 (20–5760) / 120 (18–1800)	6,10 ± 2,85 / 6,81 ± 4,02 (ч)	372 ± 196 / 413 ± 210	5,3 ± 2,2 / 5,5 ± 2,1 (ч)	304 ± 149,1 / 369 ± 196,5	5,7 ± 2,4 / 5,9 ± 2,6 (ч)	4 часа в среднем

Показатель	Характеристики исследований (авторы, год публикации)																
	рандомизированные исследования							нерандомизированные исследования									
	Kelbæk H., 2016 [32]	Belle L., 2016 [319]	Carrick D., 2014 [95]	Janssens G.N., 2019 [322]	Di. Pasquale P., 2006	Magdy A.M., 2021 [325]	Kook H., 2021 [326]	Азаров А.В., 2021 [25]	Luo D., 2021 [327]	Pascal J., 2016 [312]	Harbaoui B., 2015 [313]	Ke D., 2012 [310]	Tang L., 2011 [309]	Meneveau N., 2009 [308]	Custodio-Sánchez P., 2018 [321]	Tabl M.A., 2019 [323]	Elfekky M.E., 2021 [324]
Период наблюдения	42 месяца	6 месяцев	12 месяцев	12 месяцев	12 месяцев	6 месяцев	12 месяцев	1 месяц	90 дней	44 месяца	До выписки из ЛПУ	12 месяцев	6 месяцев	До выписки из ЛПУ	72 месяца	До выписки из ЛПУ	1 месяц
Определение MACE	Общая смертность, госпитализация по поводу СН, повторный ИМ, ПРС (TVR)	Общая смертность, повторный ИМ, тромбоз стента, инсульт	ССС, нефатальный ИМ, ТИА/инсульт	Общая смертность, повторный ИМ, ПРС (TVR)	–	ССС, нефатальный ИМ, аритмия, СН, нефатальный инсульт	Смерть, нефатальный ИМ, ПРС (TVR), госпитализация по поводу СН	Смерть, повторный ИМ, ПРС (TVR)	Смерть, ССС, повторный ИМ, ПРС (TVR), госпитализация по поводу СН	ССС, повторный ИМ, ПРС (TVR)	Общая смертность, повторный ИМ, ПРС (TVR)	ССС, повторный ИМ, ПРС (TVR), СН, большое кровотечение	ССС, нефатальный ИМ, возвратная ишемия, ПРС (TVR), большое застойная СН	Смерть, повторная ишемия, ПРС (TVR), большое кровотечение	Смерть, повторная реваскуляризация (TVR), госпитализация по поводу СН, повторный ИМ	ССС, повторный ИМ, ПРС (TVR)	Смерть, повторный ИМ, госпитализация по поводу СН, ПРС (TVR)
<p>STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ – инфаркт миокарда, ИОКА – инфаркт-ответственная коронарная артерия, ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение, н/д – данных, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОВ – огибающая ветвь, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий, ПКА – правая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ПРС – повторная реваскуляризация, СН – сердечная недостаточность, ССС – сердечно-сосудистые события, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство</p> <p>4 – пациенты с преходящим STEMI; 5 – спасительное ЧКВ; 6 – † В исследовании сравниваются 3 группы: 1) ОСКА 4-16 ч, 2) ОСКА 7 дней, 3) НСКА. При анализе используются данные о группе ОСКА 7 дней; ‡ без разницы между подгруппами; 7 – В данном столбце рассматривается исследование INNOVATION (Kim J.S. и соавт.) с более длительным периодом наблюдения [316]; † тиенопиридины; 8 – † из неопубликованных данных; 11 – первичное и спасительное ЧКВ; † в группу ОСКА отобраны пациенты с более массивным тромбозом; 14 – первичное и спасительное ЧКВ, 41 и 46% – спасительное ЧКВ; 15 – В группе ОСКА 5 пациентов после тромболитика, пероральная антикоагулянтная терапия во время последующего наблюдения чаще указывалась в группе ОСКА (p = 0,031), чаще нижний инфаркт в группе ОСКА (0,049)</p> <p>* значимая разница между подгруппами; ** незначимая разница между подгруппами</p>																	

## **2.2. Методы диагностического обследования и группы больных**

Вторым этапом диссертационной работы проведено собственное клиническое исследование, которое состояло из ретроспективного анализа и проспективной части.

Исследование было проведено на базе ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница» и Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии (Сеченовский Университет). Из 4251 первичного ЧКВ, выполненного по поводу острого ИМпСТ в период с января 2013 по февраль 2018 года, проводился набор пациентов и до 2023 года длился период наблюдения.

Протокол научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствовал принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Подписанное информированное согласие на проведение процедуры было получено от всех пациентов.

### **Критерии включения в исследование:**

- возраст от 18 лет, острый (первичный) ИМпСТ;
- сроки от дебюта ангинозного статуса не более 12 часов;
- ангиографическая визуализация крупного тромба в просвете магистральной эпикардиальной коронарной артерии (ТТГ 3–5) после восстановления антеградного кровотока;
- диаметр инфаркт-связанной коронарной артерий не менее 2,5 мм;
- полученное информированное согласие на проведение ЧКВ.

### **Критерии невключения:**

- наличие ИМ в анамнезе;
- пациенты с реваскуляризацией миокарда в анамнезе по поводу хронической ишемической болезни сердца;
- истинный кардиогенный шок;
- пациенты с циррозом печени;

- состояния и заболевания, при которых невозможно проведение двойной антиагрегантной терапии;
- беременность.

Критериям включения и невключения в исследование соответствовало 159 пациентов основной группы с острым ИМпСТ и массивным коронарным тромбозом (ТТГ 3–5). Клинико-демографические данные представлены в Таблице 2 в Главе 3.

Для разработки математической модели вероятности развития массивного коронарного тромбоза на основании клинико-инструментальных данных были использованы показатели 78 пациентов с незначительным коронарным тромбозом (ТТГ 0–2). Данные представлены в Таблице 28, 29 в Главе 3.

Пациентам основной группы с острым ИМпСТ, обусловленным массивным коронарным тромбозом ИСКА (159 пациентов), было выполнено первичное ЧКВ по поводу острого ИМпСТ. Из них 1-й группе (79 пациентов) применялась общепринятая методика ЧКВ, восстановление антеградного коронарного кровотока и имплантация стента в остаточное стенотическое поражение выполнялись в течение «индексной» процедуры; это была группа немедленного стентирования коронарных артерий (НСКА). Во 2-й группе (80 пациентов) применялась методика двухэтапного эндоваскулярного вмешательства: 1-м этапом выполняли восстановление антеградного коронарного кровотока до уровня не менее ТИМІ 3 с помощью МИМС и 2-м этапом проводили контрольную КАГ не менее чем через 5–7 суток с последующей оценкой степени потери просвета ИСКА по данным количественной коронарной ангиографии (в случае потери просвета > 50% выполнялась имплантация стента, при потере просвета артерии < 50% имплантация стента не выполнялась); это была группа ОКВ.

Выбор метода эндоваскулярного лечения оставался на усмотрение врача по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения. В выборе метода лечения участвовали опытные специалисты со стажем работы не менее 5 лет и средним количеством выполнения ЧКВ при ОКС не менее 120 вмешательств

в год. При выборе стратегии ОКВ оперирующий хирург действовал согласно разработанному алгоритму отбора на вмешательство.

**Первичная (ангиографическая) конечная точка:** анализ кровотока по TIMI и миокардиального контрастирования по MBG непосредственно сразу после процедуры ЧКВ и на контрольном исследовании для группы ОКВ, а также анализ комбинации показателей кровотока по TIMI 3 и миокардиального пропитывания по MBG, резольюции сегмента ST по ЭКГ как диагностика феномена «невосстановленного коронарного кровотока» (“no reflow”) и степени резорбции тромботических масс по TTG на контрольном исследовании для группы ОКВ.

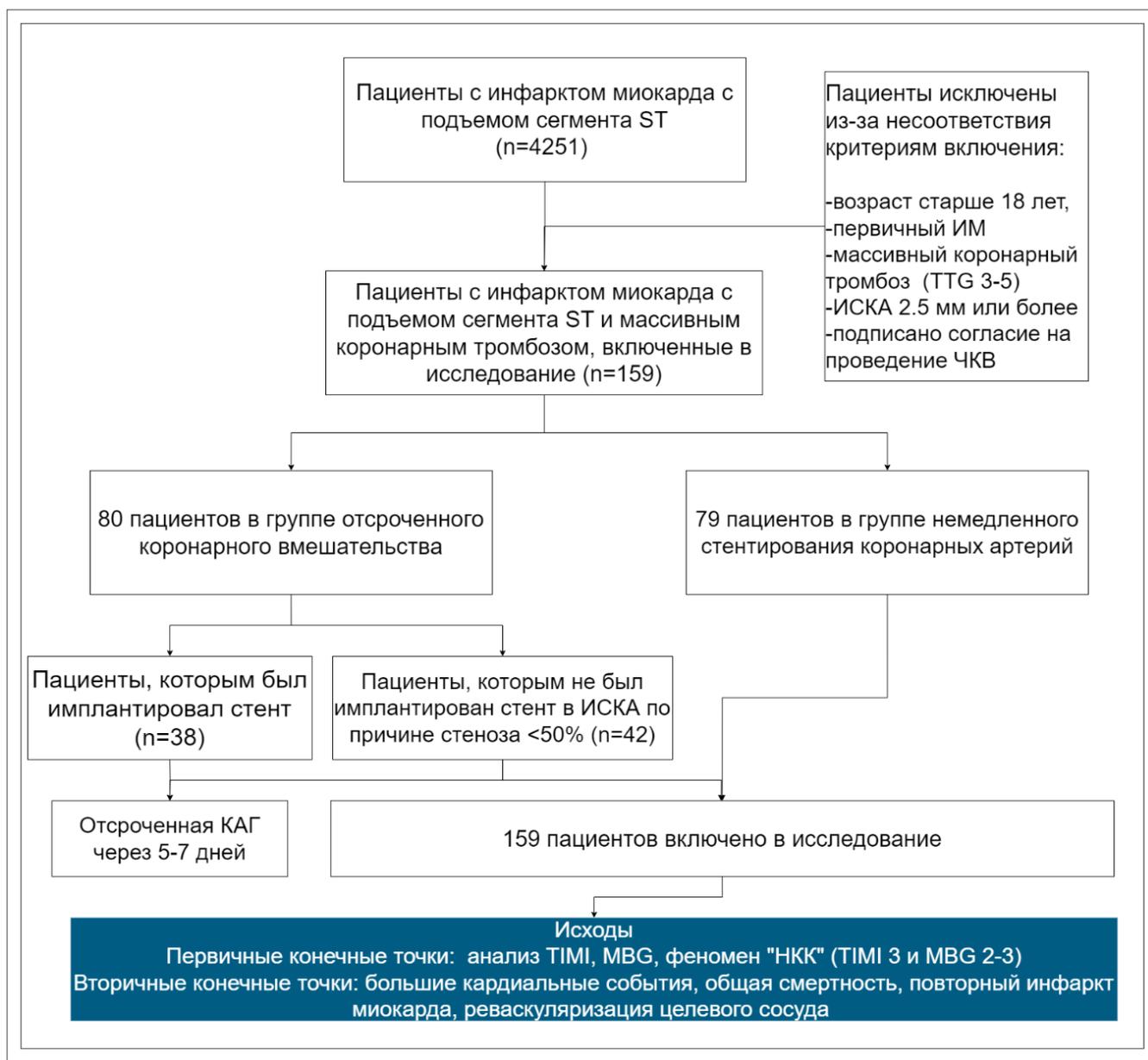
**Диагностика феномена «невосстановленного коронарного кровотока»:**

- степень оптимальной миокардиальной перфузии миокарда определяли в случае достижения коронарного кровотока до TIMI 3 в сочетании со степенью миокардиального контрастирования по MBG 2–3, а также оценивали резольюцией сегмента ST  $\geq 70\%$  на ЭКГ в течение 90 мин после процедуры;
- степень неадекватной реперфузии миокарда, т.е. феномен «невосстановленного коронарного кровотока», определяли в случае коронарного кровотока по TIMI 3 и степени миокардиального контрастирования – MBG 0–1, а также в случае резольюции сегмента ST  $< 70\%$  на ЭКГ в течение 90 мин после процедуры.

**Вторичная (клиническая) комбинированная конечная точка:** частота больших коронарных событий (MACE) включающая в себя общую смертность, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию целевого сосуда в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения, отдельно также оценивали частоту «больших» кровотечений (классификация тяжести кровотечения согласно критериям группы TIMI).

Оценку отдаленных клинических событий осуществляли путем госпитального или амбулаторного визита, анализа данных единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) и методом структурированного телефонного опроса.

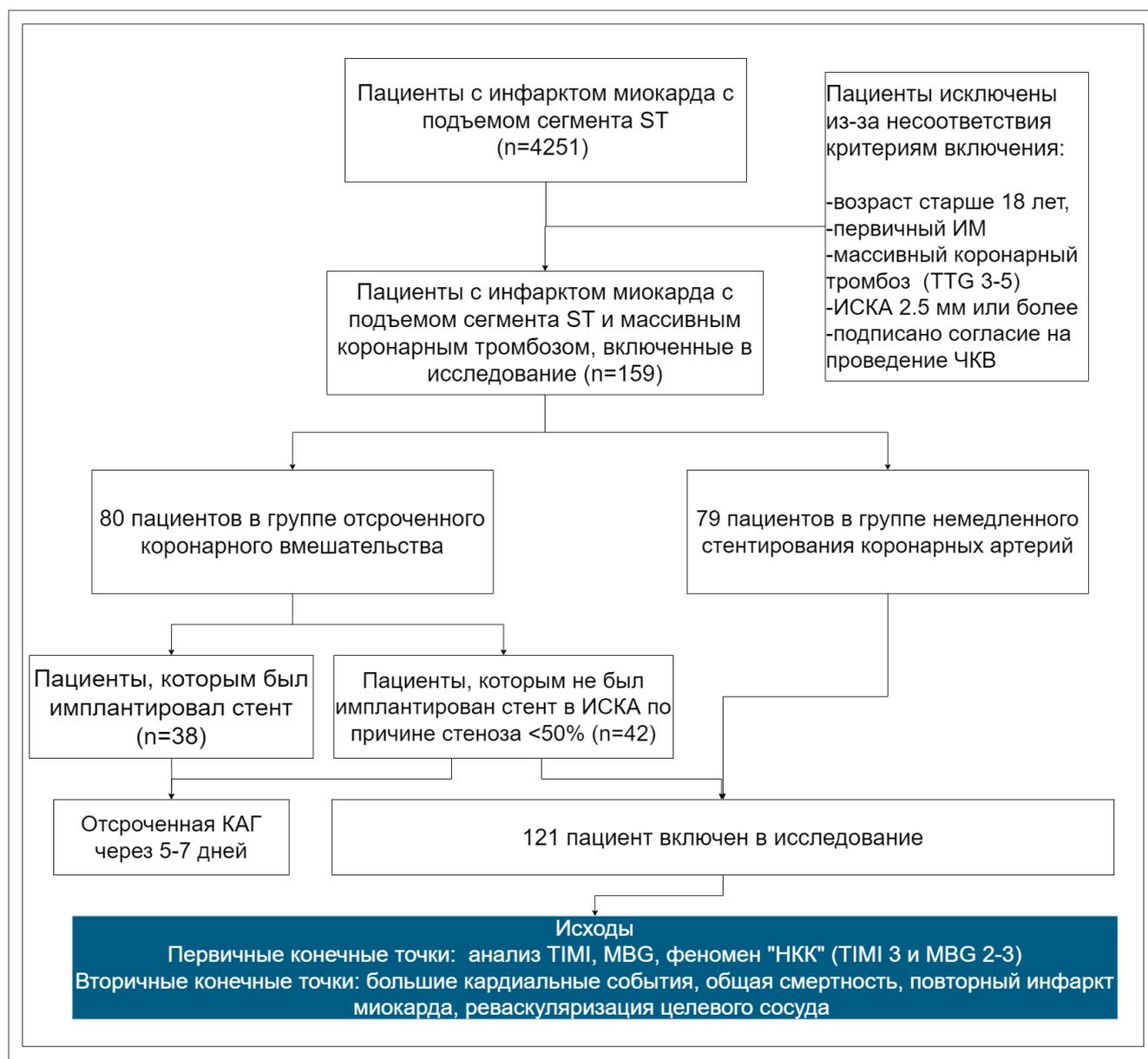
Блок-схема исследования дана на Рисунке 5.



**Рисунок 5** – Блок-схема исследования между группами немедленного и отсроченного стентирования

Отдельную изучаемую подгруппу составили пациенты, получившие ОКВ, которым имплантация стента не выполнялась. Им проводилась оценка исходов по таким же первичным и вторичным точкам, как описано выше. Всего был 121 пациент, которым по результатам контрольной КАГ не проводилась имплантация стента: 79 – в группе ИСКА и 42 пациента из группы ОКВ. Блок-

схема исследования для пациентов, которым не выполняли имплантацию стента, представлена на Рисунке 6.



**Рисунок 6** – Блок-схема исследования между группами немедленного и отсроченного стентирования без имплантации стента

### Сбор анамнеза

Сбор анамнеза выполнялся путем анализа первичного осмотра врача-реаниматолога скорой медицинской помощи и врача-кардиолога

реанимационного отделения; получены данные о сроках заболевания, антропометрических характеристиках (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), сопутствующей общей соматической патологии (СД, АГ).

### **Лабораторное обследование**

В лабораторию отправлялась венозная кровь, забранная непосредственно в течение 10 минут от момента поступления. Оценивали биохимические показатели: общий белок, креатинин, мочевины, общий билирубин, показатели аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), уровень глюкозы; маркеры некроза миокарда: качественный тропинин I, КФК, КФК-МВ; показатели коагулограммы: международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена; липидный профиль: общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП); в общем анализе крови: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, средний объем эритроцита, тромбоцитов, средний объем тромбоцита, крупные тромбоциты, гемоглобин, гематокрит, тромбокрит.

### **Электрокардиография**

Регистрация ЭКГ проводилась на 12-канальном электрокардиографе по общепринятой методике. ЭКГ записывали при поступлении, непосредственно сразу и через 60–90 мин после процедуры ЧКВ, не менее двух раз. Надежным маркером достижения миокардиальной реперфузии по ЭКГ считалась резолуция сегмента ST  $\geq$  70% от исходного или до полного разрешения с инверсией зубцов Т. Во время процедуры ЧКВ оценка кривых ЭКГ проводилась в стандартных и усиленных отведениях по мониторам станции гемодинамики ангиографических комплексов Philips или General Electric.

## **Трансторакальная эхокардиография**

Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось с использованием фазированного секторного датчика 1,5–3,5 МГц на ультразвуковых кардиологических установках экспертного класса в двухмерном и трехмерном режимах, в том числе с применением цветного доплеровского картирования. Протокол исследования включает в себя определение стандартных размеров основных структур ЛЖ в парастернальном сечении по длинной оси, а также параметров конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объема ЛЖ, оценку ФВ по Симпсону в апикальном, двухкамерном и четырехкамерном сечениях.

## **Коронарография**

КАГ остается «золотым стандартом» в диагностике острого ИМпСТ для определения анатомии коронарного русла и верификации ИСКА. Ангиография коронарного русла выполнялась на современных плоскопанельных ангиографических детекторных установках Philips или General Electric с применением преимущественно трансрадиального, в том числе дорсопальмарного, доступа [339].

Визуализация коронарных артерий осуществлялась по общепринятой методике 5 или 6 F диагностическими катетерами с использованием левой и правой косых проекций с каудальной и краниальной ангуляцией. Частота визуализации – 30 кадров/с. Применяли контрастное вещество с низкой осмолярностью и концентрацией йода не менее 350 мг/мл и вводили вручную в каждой позиции. КАГ выполняли при поступлении и повторно в группе ОКВ на 5-7-е сутки.

При КАГ оценивали показатели коронарного кровотока и миокардиального контрастирования: оценивали коронарный кровоток по шкале TIMI [340].

TIMI Grade Flow (Thrombolysis In Myocardial Infarction) применяется в клинической практике интервенционного кардиолога уже более 30 лет и является одним из основных критериев оценки эффективности первичного ЧКВ.

В данной классификации выделяют 4 градации кровотока:

- 0-я градация (отсутствие кровотока) – отсутствие антеградного распространения рентгеноконтрастного вещества по ИСКА;
- 1-я градация (наличие минимального кровотока) – распространение рентгеноконтрастного вещества в минимальных количествах дистальнее места окклюзии в ИСКА;
- 2-я градация (неполное восстановление кровотока) – рентгеноконтрастное вещество поступает дистальнее места окклюзии и полностью заполняет дистальный сегмент ИСКА, но заполнение идет медленнее, чем в контралатеральной или ипсилатеральной неИСКА;
- 3-я градация (полное восстановление кровотока) – рентгеноконтрастное вещество поступает дистальнее места окклюзии и полностью заполняет дистальный сегмент ИСКА, при этом кровоток – сопоставимый с ангиографией контралатеральной или ипсилатеральной неИСКА.

Степень миокардиального контрастирования определялась по шкале MBG [341].

MBG (Myocardial Blush Grade) – классификация состояния микрососудистого кровотока (перфузии) миокарда. В ее основе лежит анализ паренхиматозной фазы контрастирования сердца. Оценке подлежит в первую очередь так называемый миокардиальный румянец, который образуется при поступлении контраста в микрососудистое русло.

- ✓ MBG 0 – отсутствие миокардиального румянца, стаз контраста.
- ✓ MBG 1 – минимальный миокардиальный румянец.
- ✓ MBG 2 – умеренный миокардиальный румянец, но выражен в меньшей степени по сравнению с ангиографией контралатеральной или ипсилатеральной неИСКА.

- ✓ MBG 3 – нормальный миокардиальный румянец, сопоставимый с ангиографией контралатеральной или ипсилатеральной не ИСКА.

Степень тромботической нагрузки оценивали по шкале TIMI thrombus grade score (TTG) [342] – классификация коронарного тромбоза:

- TTG 0 – отсутствие видимых ангиографических признаков тромбоза;
- TTG 1 – вероятно наличие тромба, размытость и неровность контуров сосуда;
- TTG 2 – тромб размером не более  $\frac{1}{2}$  диаметра ИСКА;
- TTG 3 – продольный размер тромба более  $\frac{1}{2}$ , но менее двух диаметров ИСКА;
- TTG 4 – продольный размер тромба более двух диаметров ИСКА;
- TTG 5 – тотальный тромбоз ИСКА.

Под массивным коронарным тромбозом мы подразумевали степень тромботической нагрузки по шкале TTG 3–5.

Одним из ключевых аспектов в оценке степени тромботической нагрузки ИСКА является оценка массивного тромбоза исключительно только после восстановления кровотока по артерии, т.е. когда по данным ангиографии визуализируем острую тромботическую окклюзию с кровотоком TIMI 0, это не массивный коронарный тромбоз в виде TTG 5, необходимо выполнить реканализацию окклюзии, восстановить минимальный кровоток и выполнить переоценку степени тромботической нагрузки [7; 343].

Для объективной оценки диаметра просвета, степени процента и протяженности стенотического поражения коронарных артерий, чтобы исключить оценку процента стеноза оператора на «глаз», использовался автоматический анализ количественной коронарной ангиографии (QCA), который осуществлялся на специальном программном обеспечении рабочих станции ангиографических комплексов Philips и General Electric на приложении типа “stenosis analysis”.

Для более точного измерения применялась калибровка изображения по объекту, как правило, это был диагностический коронарный катетер, заполненный рентгеноконтрастным веществом. После получения калибровочного

коэффициента (мм/пиксель), на основании выбранных оператором осевых линий, автоматически определяются границы сосуда и с помощью цифровых алгоритмов происходит расчет диаметра и протяженности сосуда [344]. Полученный процент диаметра степени потери просвета округляли в сторону большего до кратного 10. Ангиографически значимый стеноз определялся как  $> 50\%$  степени потери просвета по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии [345].

Счет простого количества стенозов основывался на суммировании поражений в хирургических сегментах коронарных артерий: ствол ЛКА, ПМЖВ – проксимальный сегмент (от устья и до первой крупной септальной ветви), средний сегмент (от устья септальной ветви и до устья второй диагональной ветви), дистальный сегмент (от устья второй диагональной ветви до верхушки – верхушечный сегмент); ОВ-проксимальный сегмент (от устья и до устья ветви тупого края (ВТК)), второй сегмент (это собственно ВТК), третий сегмент (заднебоковая ветвь, что проходит по заднебоковой поверхности ЛЖ), дистальный сегмент (собственно ОВ, расположенная дистальнее ВТК и проходящая по задней предсердно-желудочковой борозде). В том случае если задняя межжелудочковая ветвь отходит от ОВ, она считается последним сегментом; ПКА – проксимальный (от устья до крупной правожелудочковой ветви), средний (от ПЖ до ветви острого края), дистальный сегмент (от ветви острого края до начала устья задней межжелудочковой ветви); задняя межжелудочковая ветвь считается четвертым и последним сегментом ПКА [346].

Для оценки тяжести поражения коронарного русла использовалась анатомическая шкала оценки риска SYNTAX score. Расчет суммарного балла выполнялся с помощью калькулятора на официальном сайте: <https://syntaxscore.org/>.

В зависимости от типа коронарного кровообращения оценивалось 15 или 16 сегментов коронарных артерий, после внесения стенотических поражений в сегменты коронарных артерий, с учетом дополнительных характеристик, таких

как наличие окклюзии, поражения бифуркации, диффузность поражения, извитость, кальциноз, тромбоз, и др. (рассчитывали суммарный балл) [347].

### **Мультиспиральная компьютерная коронарография с внутривенным усилением**

Ряду пациентов для оценки коронарного атеросклероза (в т.ч. в целевых сегментах) выполнялась мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ-КАГ). Исследование проводилось на мультidetектерном компьютерном томографе Canon Aquillion Prime SP (“Canon Medical Systems”, Япония) с использованием ретроспективной ЭКГ-синхронизации и внутривенным болюсным контрастированием.

Выполнялась стандартная топограмма органов грудной клетки в передней и боковой проекциях для определения области интереса. Границы сердца определялись визуально. Сканирование выполнялось в краниокаудальном направлении, параметры сканирования (kV, Ma) рассчитывались автоматически по данным топограммы. Введение контрастного препарата (Омнипак 350 мг/мл (“GE HealthCare”, Ирландия)) производилось через периферический венозный катетер размером 20G и более с помощью инжектора Ulrich XD 8000 CT Motion (“Ulrich GmbH & Co.Kg”, Германия) со скоростью введения не менее 5 мл в секунду с последующим промыванием 30 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%) со скоростью 5 мл в секунду.

Исследование проводилось с использованием протокола “SureStart”, запуск начинался автоматически по достижении целевой плотности (150 единиц Хаунсфилда) в нисходящей аорте на уровне бифуркации трахеи. Реконструкция изображений выполнялась с толщиной среза 0,5 мм. Анализ данных выполнялся на рабочей станции “Vitrea (v. 7.9.0.723)” с использованием приложения “Cardiac Analysis” врачами со стажем работы более 5 лет.

### 2.3. Методика отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной коронарной артерии

Методика отсроченного эндоваскулярного коронарного вмешательства на инфаркт-ответственной коронарной артерии подразумевает под собой выполнение первичного ЧКВ в два этапа: **первый этап** – «индексная» процедура, направленная на восстановление и достижение стабильного антеградного коронарного кровотока в ИСКА не менее уровня ТІМІ 3 с применением так называемой минимальной инвазивной механической стратегии и параллельным созданием оптимальной гипокоагуляционной среды. В случае наличия коронарного кровотока ТІМІ 3 на этапе диагностической процедуры МИМС, соответственно, не выполняется. Под «стабильным» коронарным кровотоком подразумевается наличие антеградного кровотока по эпикардальной ИСКА уровня не менее чем ТІМІ 3 на серии (не менее 3) контрольных ангиографических съемок с интервалом в 10 мин [18].

МИМС включает в себя минимальное вмешательство на ИСКА, т.е. восстановление кровотока происходит путем выполнения механической реканализации коронарным проводником; если антеградный кровоток не восстановлен, то проводниковая механическая реканализация сочетается со стандартной баллонной ангиопластикой (диаметр баллонного катетера не должен превышать 2,0 мм) и/или МВА (аспирационный катетер 6 Fr Export, Asap).

Параллельная цепь – создание оптимального фармакологического сопровождения, т.е. гипокоагуляционной среды, направленной на разрешение тромбоза, уменьшение его объема и «эмбологенности» с использованием ингибиторов GP IIb/IIIa (эптифибатид, тирофибан) или прямых ингибиторов тромбина (бивалирудин) в сочетании с применением современных блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) и ацетилсалициловой кислоты.

**Второй этап** – это выполнение контрольной ангиографии не менее чем через 5–7 суток после «индексной» процедуры, оценка состояния эпикардальной

ИСКА: кровотока по TIMI, миокардиальной перфузии по MBG, степени тромботическое нагрузки по TTG, потери просвета и протяженности стенотического поражения, а также диаметра артерии по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии.

При достижении резорбции тромботических масс более 70% от исходного и наличии остаточного стенотического поражения более 50% по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии выполняется имплантация стента с лекарственным покрытием. В случае достижения резорбции тромботических масс более 70% от исходного и отсутствия ангиографически значимого стенотического поражения или наличия стенотического поражения менее 50% по данным автоматического анализа количественной коронарной ангиографии, имплантация стента в ИСКА не выполняется. В случае отрицательной динамики или отсутствия регресса тромботических масс имплантация стента также не выполнялась.

#### **2.4. Фармакологическое сопровождение процедуры отсроченного эндоваскулярного коронарного вмешательства**

На этапе скорой медицинской помощи, с учетом оценки степени риска развития кровотечения, пациенты должны получать нагрузочные дозы двух антиагрегантов: 300 мг ацетилсалициловой кислоты в сочетании с нагрузочной дозой клопидогрела 600 мг или тикагрелора 180 мг [3]. Далее мы предлагаем один из вариантов создания оптимальной гипокоагуляционной среды: все пациенты с восстановленным коронарным кровотоком должны получать ингибиторы GP IIb/IIIa на срок до 24–48 ч. Так как в острейшей фазе острого ИМпСТ степень активации тромбоцитов находится на максимальном уровне и возникает необходимость быстрого ингибирования рецепторов тромбоцитов для предотвращения дальнейшего развития восходящего тромбоза, препаратом выбора становится блокатор GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, который в течение 10 мин нивелирует способность тромбоцитов к агрегации [211; 349].

В качестве антикоагулянта назначается непрерывное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг до достижения целевого уровня гепаринизации, который оценивается по определению активированного времени свертывания – АСТ (activated clotting time), целевой показатель должен составлять 300–350 с. По завершении введения ингибиторов GР IIb/IIIa, т.е. после 24–48 ч, дальнейшая инфузия гепарина натрия не проводится. На период до контрольной КАГ после 24–48 часов и до 5–7 суток в качестве усиления антиагрегантной терапии назначается клопидогрел в дозе 150 мг/сут; в случае применения тикагрелора дозировка не превышает рекомендованной и составляет 180 мг; далее – по 75 и 180 мг/сут соответственно. На период с первого дня поступления в стационар и до выписки в качестве усиления противовоспалительной терапии назначаются максимально допустимые дозы аторвастатина – 80 мг/сут, что позволяет воздействовать на нестабильную атеросклеротическую бляшку, улучшить функциональное состояние эндотелия и снизить тромбогенный потенциал крови [350], а также все пациенты должны получать стандартную терапию, рекомендованную при остром ИМ в виде  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, при необходимости – диуретики и ингибиторы протонной помпы [18; 349].

Возникшие кровотечения в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения оценивались на основании классификация тяжести кровотечения согласно критериям группы ТІМІ [351]. В соответствии с классификацией выделяют следующие типы кровотечений:

✓ Большие кровотечения:

- любое внутримозговое кровоизлияние (за исключением микрокровоизлияний < 10 мм, видимых только на МРТ);
- клинически явные признаки кровотечения, связанные со снижением гемоглобина более чем на 5 г/л;
- фатальное кровоизлияние (кровоизлияние, которое непосредственно приводит к смерти в течение 7 дней)

✓ Незначительные кровотечения:

- клинически выраженное кровотечение (включая выявленное с помощью различных способов визуализации), приводящее к падению гемоглобина от 3 до <5 г/л).

## 2.5. Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки результатов использовали программу IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде среднего арифметического ( $M$ ) со стандартным отклонением ( $\pm SD$ ) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ), при ненормальном распределении данных – в виде медианы ( $Me$ ) с интерквартильным размахом (25–75%). Межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением  $\chi^2$  Пирсона, либо точного теста Фишера. Для оценки силы взаимосвязи рассчитывался показатель  $V$  Крамера. Для разработки предсказательной модели использовался метод бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов методом исключения, для корректировки точки отсечения (cut-off) применялся ROC-анализ. Для анализа связанных совокупностей применялся метод Уилкоксона и Мак-Немара. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Все тесты были двусторонними, в процедурах статистического анализа за критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Оценку выживаемости проводили методом Каплана – Мейера, лог-ранк критерием Мантеля – Кокса.

Для мета-анализа применяли программу Review Manager 5.4. Для бинарных переменных результаты были описаны с помощью ОШ с 95% ДИ. Для расчета ОШ использовали метод Мантеля – Хензеля (M–H). Для непрерывных переменных объединенные данные были описаны со средневзвешенной разницей

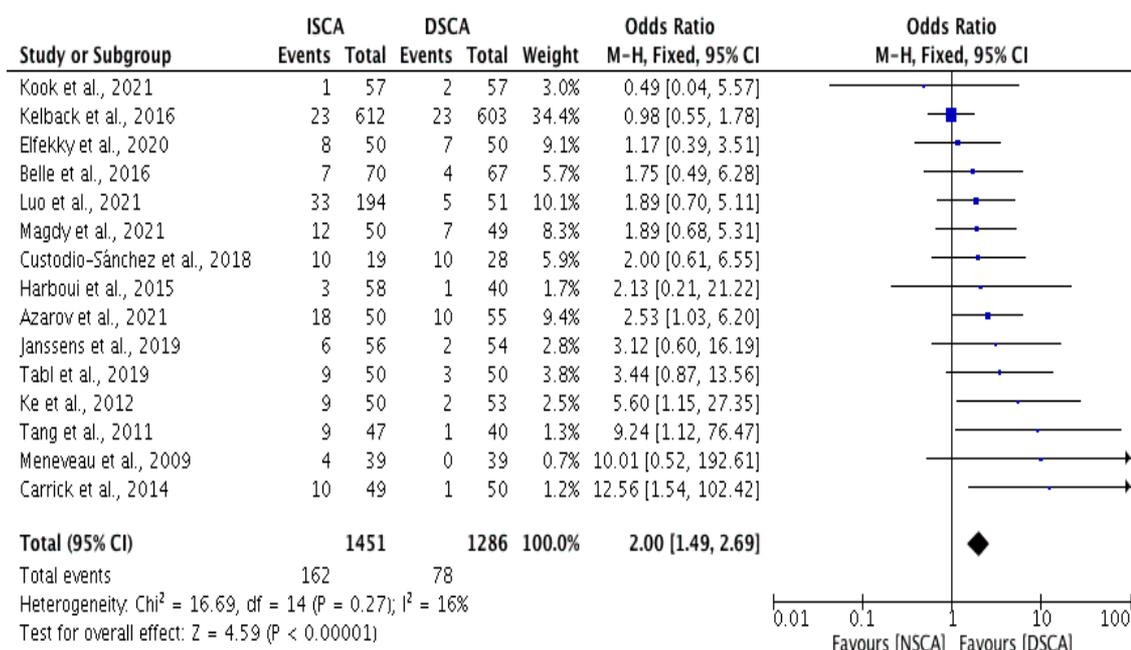
и 95% ДИ. Разность средних рассчитывали с помощью метода обратной дисперсии. Неоднородность оценивали с использованием статистики  $I^2$  со значениями  $< 25\%$ , от 25 до 50 %,  $> 50\%$ , указывающими на низкую, среднюю и высокую неоднородность соответственно. Систематическая ошибка публикации оценивалась с помощью визуального осмотра воронкообразной диаграммы. Кроме того, проводили анализ чувствительности методом удаления отдельных исследований для проверки надежности результатов. Мета-анализ рассчитывался с использованием модели случайных эффектов при уровне гетерогенности  $I^2 \geq 50\%$  [2].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

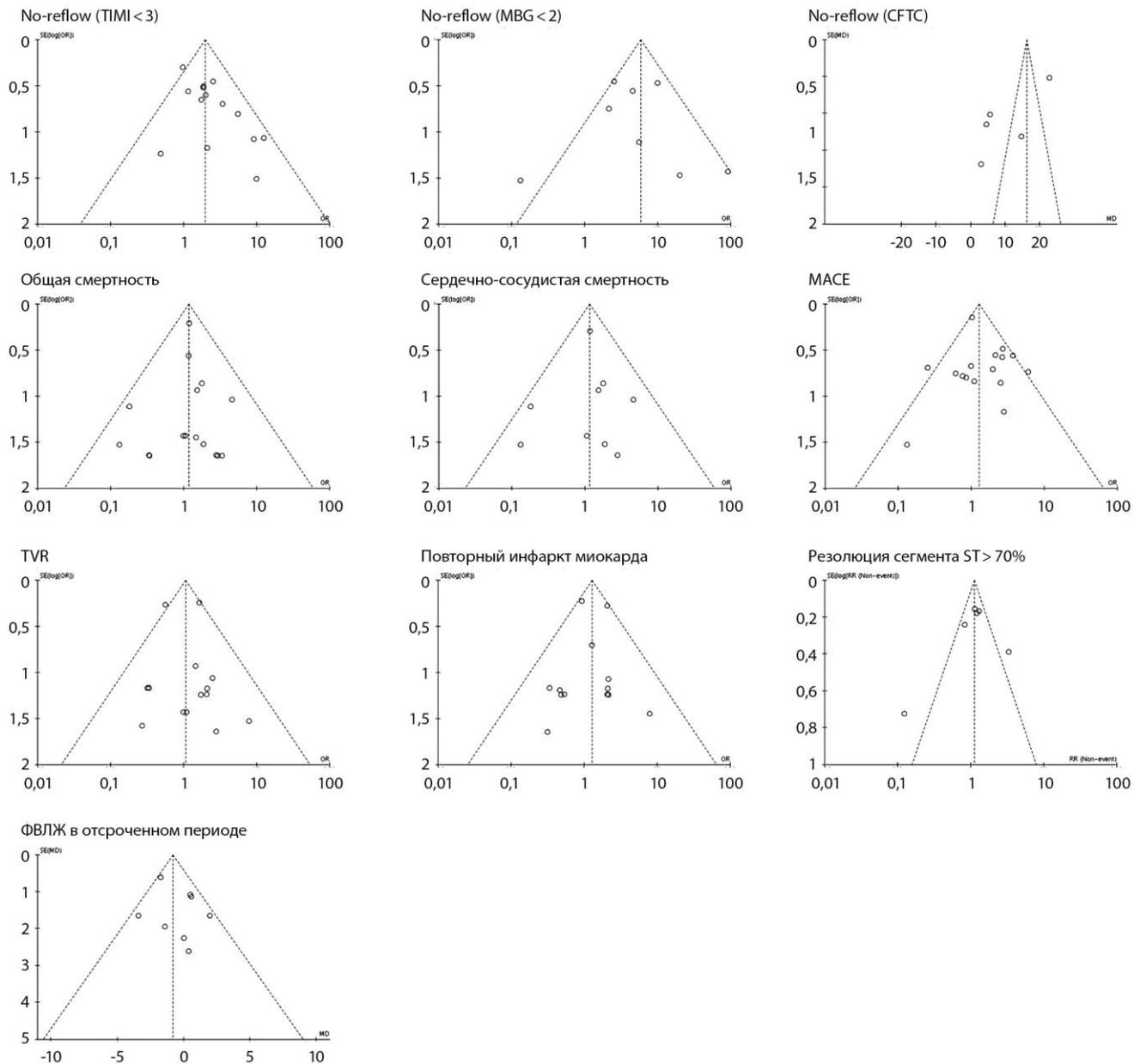
### 3.1. Результаты мета-анализа клинических исследований, посвященных изучению эффективности отсроченного стентирования коронарных артерий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST с массивным коронарным тромбозом

#### Первичные конечные точки [2]

Анализ 15 исследований показал (Рисунок 7), что частота развития “no reflow” (величина эпикардального кровотока ТИМІ < 3) статистически значимо ниже в группе ОСКА, по сравнению с таковой в группе НСКА (ОШ 2,00, 95% ДИ: 1,49–2,69;  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 16\%$ ). Воронкообразная диаграмма – без визуальной асимметрии (Рисунок 8). При этом значимая разница с преимуществом в группе ОСКА сохраняется при анализе рандомизированных (ОШ 1,53, 95% ДИ: 1,01–2,33;  $p = 0,05$ ;  $I^2 = 36\%$ ) и нерандомизированных исследований (ОШ 2,59, 95% ДИ: 1,69–3,96;  $p < 0,0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

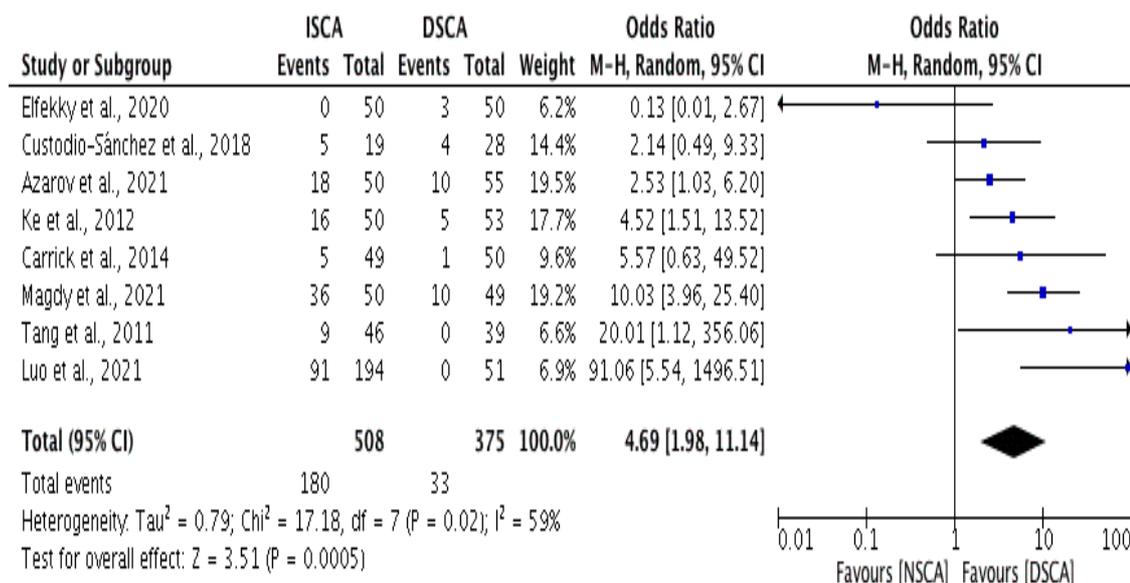


**Рисунок 7** – График, сравнивающий встречаемость “no reflow” (TIMI < 3) среди групп НСКА и ОСКА; М-Н – Мантель – Хензель



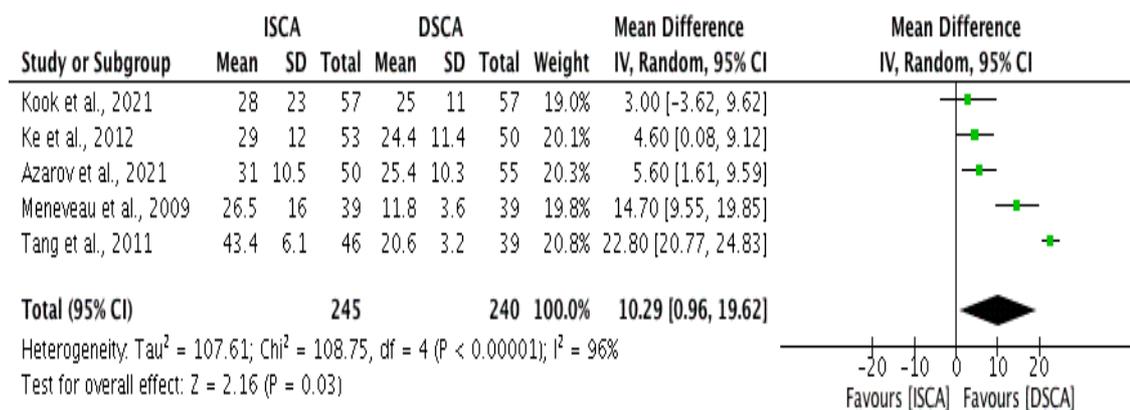
**Рисунок 8** – Воронкообразные диаграммы; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Получены аналогичные данные по преимуществу ОСКА в частоте развития “no reflow” при оценке по шкале миокардиальной перфузии MBG в конце процедуры ЧКВ (ОШ 4,69, 95% ДИ: 1,98–11,14;  $p = 0,0005$ ) при использовании модели случайных эффектов ( $I^2 = 59\%$ ). Это преимущество продемонстрировано по данным 2 рандомизированных исследований (ОШ 9,16, 95% ДИ: 3,90–21,55;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 0\%$ ) и 6 нерандомизированных исследований (ОШ 3,84, 95% ДИ: 1,20–12,33;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 65\%$ ) (Рисунок 9). Выявлена асимметрия при анализе воронкообразной диаграммы (см. Рисунок 8).



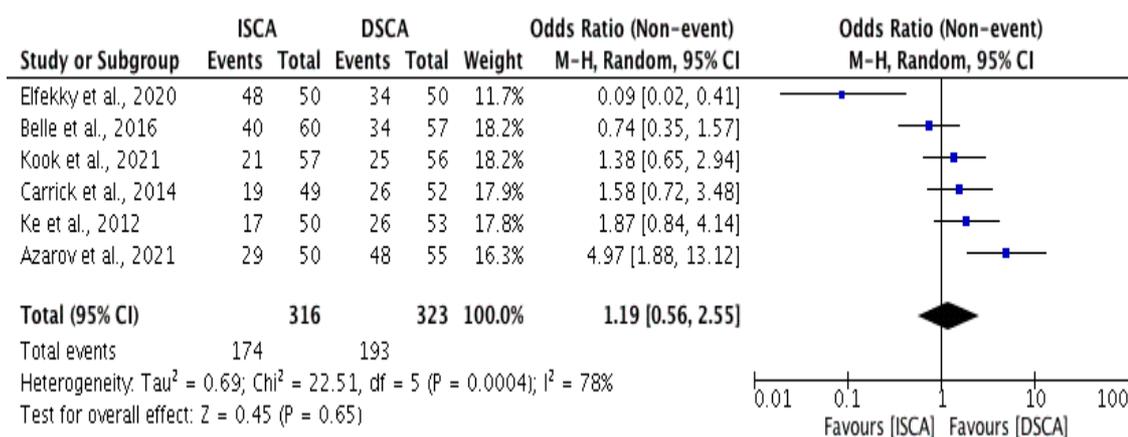
**Рисунок 9** – График, сравнивающий встречаемость миокардиальной перфузии MBG 0–2 среди пациентов групп НСКА и ОСКА; М-Н – Мантель – Хензель

Для анализа показателя СТФС были использованы данные 5 исследований (Рисунок 10). В группах ОСКА наблюдали значимое снижение частоты кадров, необходимых для прохождения контраста по коронарным артериям (ОШ 10,29, 95% ДИ: 0,96–19,62;  $p = 0,03$ ). Использована модель случайных эффектов ( $I^2 = 96\%$ ). Снижение СТФС получено, в основном, за счет нерандомизированных исследований ( $p = 0,02$ ). Демонстрируется публикационное смещение при оценке воронкообразной диаграммы (см. Рисунок 8).



**Рисунок 10** – График, сравнивающий показатель СТФС среди пациентов групп НСКА и ОСКА; IV – метод обратной дисперсии

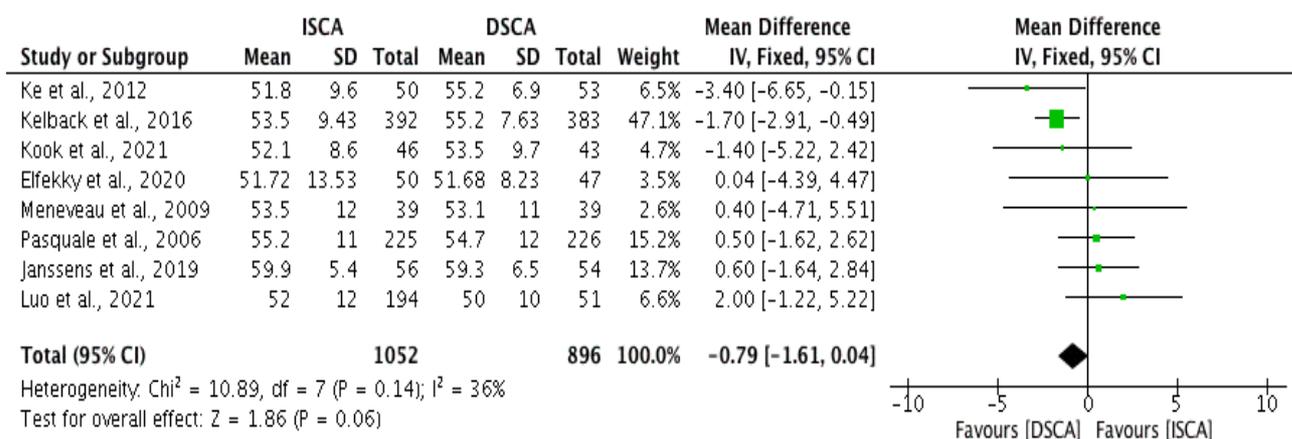
В анализе частоты резолюции сегмента ST > 70% по ЭКГ использованы данные 6 исследований (639 пациентов). Не выявлено различий между группами НСКА и ОСКА (ОШ 1,19, 95% ДИ: 0,56–2,55;  $p = 0,65$ ), как в рандомизированных, так и в нерандомизированных исследованиях (Рисунок 11). Использована модель случайных эффектов ( $I^2 = 78\%$ ). При визуальной оценке воронкообразной диаграммы отмечается некоторое публикационное смещение ( $p > 0,05$ ) (см. Рисунок 8).



**Рисунок 11** – График, сравнивающий резолюцию сегмента ST среди групп НСКА и ОСКА; М-Н – Мантель – Хензель

Анализ данных 8 исследований (1948 человек) выявил тенденцию к более высокой ФВ ЛЖ в группе ОСКА в отсроченном периоде (ОШ -0,79, 95% ДИ: от -1,61 до -0,04;  $p = 0,06$ ;  $I^2 = 36\%$ ), что сохранялось при анализе отдельно рандомизированных ( $p = 0,06$ ) и нерандомизированных исследований ( $p = 0,68$ ) (Рисунок 12). При визуальном анализе воронкообразной диаграммы наблюдается асимметричность (см. Рисунок 8).

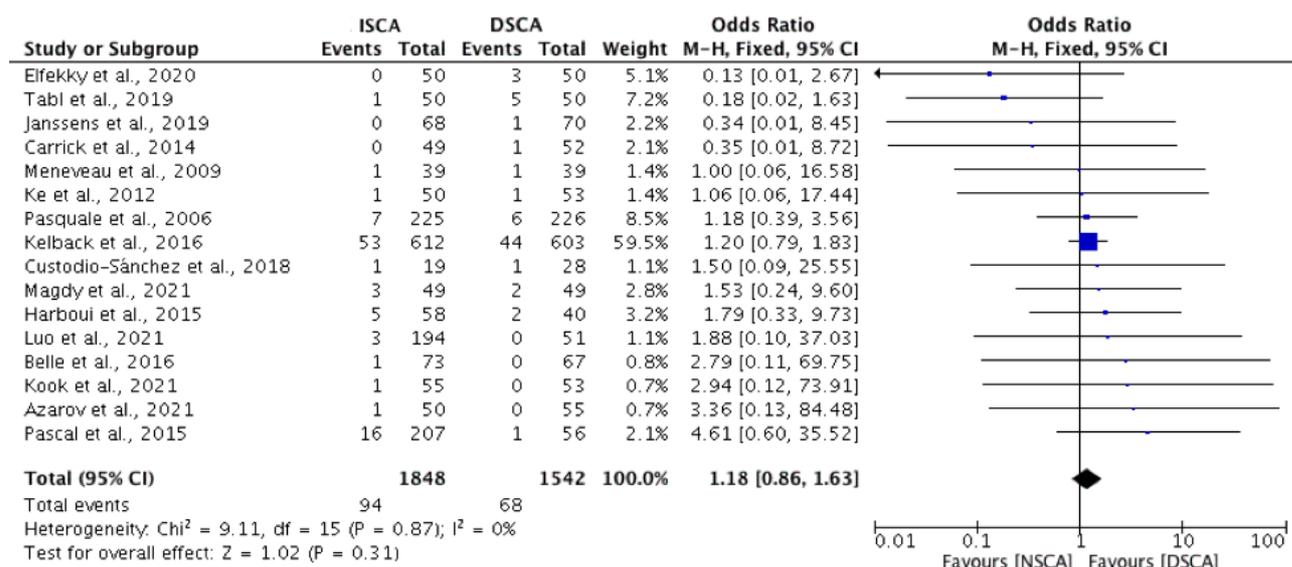
При исключении из анализа исследований G.N. Janssens и соавт. [322], P. Di Pasquale и соавт. [307] или D. Luo и соавт. [327] эффект становится статистически значимым ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 12** – График, сравнивающий ФВ ЛЖ в отсроченном периоде среди групп НСКА и ОСКА; IV – метод обратной дисперсии

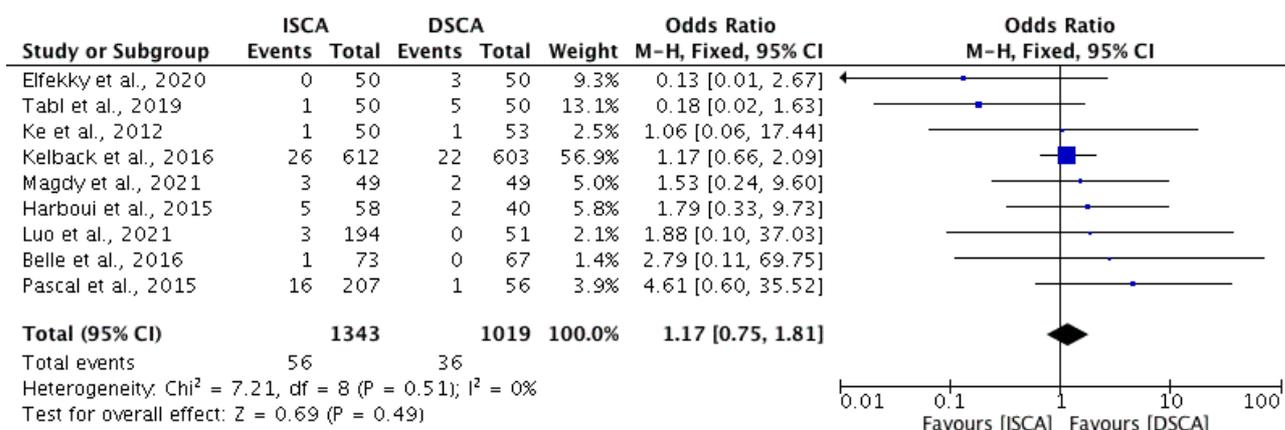
## Вторичные конечные точки [2]

Данные 16 исследований были учтены при анализе общей смертности (Рисунок 13). Не выявлено статистически значимой разницы между группами НСКА и ОСКА (ОШ 1,18, 95% ДИ: 0,86–1,63;  $p = 0,31$ ;  $I^2 = 0\%$ ), как при анализе рандомизированных исследований (ОШ 1,20, 95% ДИ: 0,83–1,73;  $p = 0,34$ ;  $I^2 = 0\%$ ), так и нерандомизированных исследований (ОШ 1,14, 95% ДИ: 0,58–2,24;  $p = 0,71$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Публикационного смещения не наблюдается (см. Рисунок 8).



**Рисунок 13** – График, сравнивающий встречаемость общей смертности среди пациентов групп НСКА и ОСКА; М-Н – Мантель – Хензель

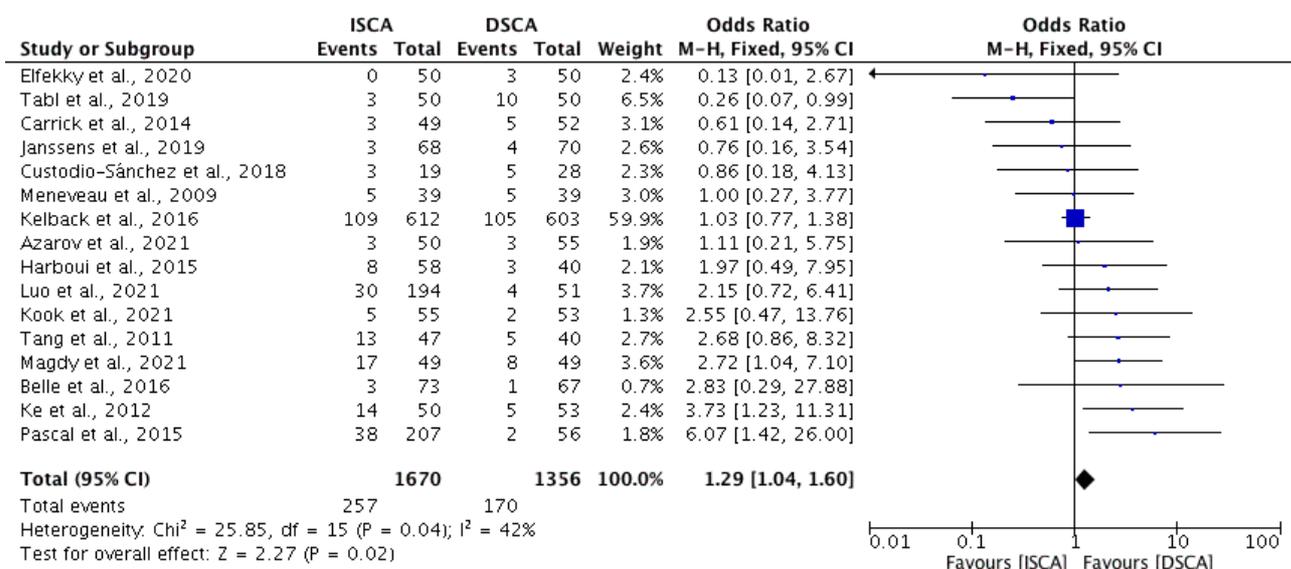
При анализе сердечно-сосудистой смертности были использованы данные 9 исследований с общей выборкой в 2362 пациентов (Рисунок 14). Согласно результатам, не наблюдалось преимущества данной клинической точки в группе ОСКА по сравнению с группой НСКА (ОШ 1,17, 95% ДИ: 0,75–1,81;  $p = 0,49$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Эффект не меняется при анализе по отдельности рандомизированных и нерандомизированных исследований ( $p < 0,05$ ). Публикационного смещения не наблюдается (см. Рисунок 8).



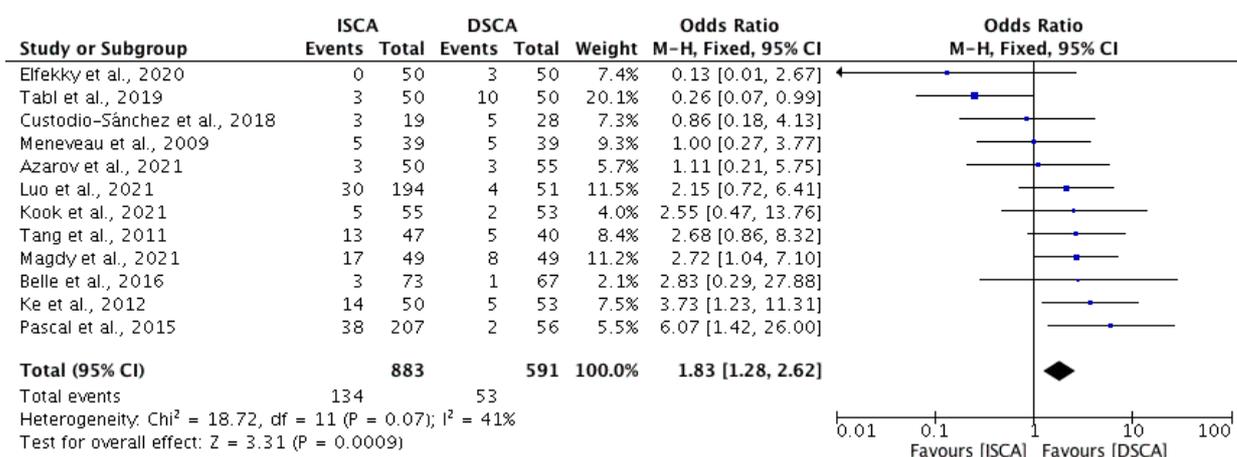
**Рисунок 14** – График, сравнивающий встречаемость сердечно-сосудистой смертности среди пациентов групп НСКА и ОСКА; М-Н – Мантель – Хензель

При анализе МАСЕ в общей сложности учитывались данные 16 исследований, общая выборка – 3026 пациентов (Рисунок 15). Необходимо иметь в виду: в представленных исследованиях определение МАСЕ имело некоторые различия в трактовке (дефиниции), что описано в Таблице 1. При анализе всех исследований демонстрируется значимость в снижении МАСЕ в группах ОСКА, по сравнению с группами НСКА (ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,04–1,60;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 42\%$ ) при использовании модели фиксированного эффекта. Не было получено публикационного смещения при визуальной оценке воронкообразной диаграммы. При исключении каждого из исследований по отдельности значимость как усиливается ( $p = 0,002$  при исключении работы Н. Kelbæk и соавт. [32]), так и пропадает ( $p > 0,05$ ). При отдельном анализе нерандомизированных исследований также видна значимая разница во встречаемости МАСЕ среди исследуемых

в группах с преимуществом у методики ОСКА (ОШ 1,67, 95% ДИ: 1,14–2,47;  $p = 0,009$ ;  $I^2 = 49\%$ ), что не было отмечено при анализе рандомизированных исследований (ОШ 1,13, 95% ДИ: 0,87–1,47;  $p = 0,36$ ;  $I^2 = 17\%$ ). При проведении анализа среди исследований с критерием включения первичного ЧКВ ( $n = 12$ , 2665 пациентов) эффект сохраняется значимым (ОШ 1,31, 95% ДИ: 1,04–1,64;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 55\%$ ), в первую очередь при анализе исследований ( $n = 10$ , 1187 пациентов) с ближайшими и средне-отдаленными результатами (ОШ 1,60, 95% ДИ: 1,08–2,36;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 45\%$ ) (период наблюдения – до выписки из лечебно-профилактического учреждения и  $\leq 12$  мес.). При анализе исследований среди первичных ЧКВ с более длительным периодом наблюдения ( $\geq 42$  мес.,  $n = 3$ ) выявляется незначимый эффект ( $p = 0,29$ ). В дальнейшем, при проведении анализа среди исследований ( $n = 12$ ), в том числе 3 рандомизированных, общей выборкой в 1474 пациента, с изначально выраженным тромбозом коронарных артерий (TTG  $\geq 3$ ), разница в снижении МАСЕ между сравниваемыми группами становится более значимой (ОШ 1,83, 95% ДИ: 1,28–2,62;  $p = 0,0009$ ;  $I^2 = 41\%$ ) (Рисунок 16).



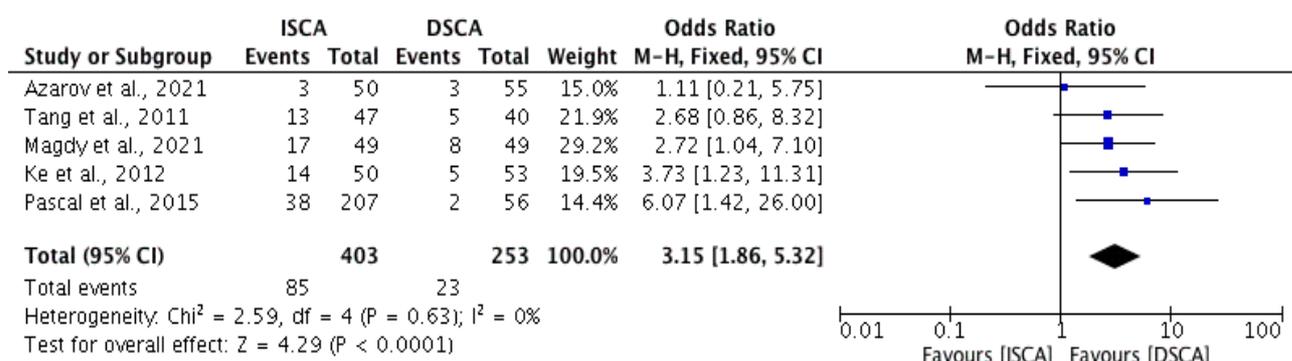
**Рисунок 15** – График, сравнивающий встречаемость МАСЕ среди пациентов групп ИСКА и ОСКА; М-Н – Мантель – Хензель



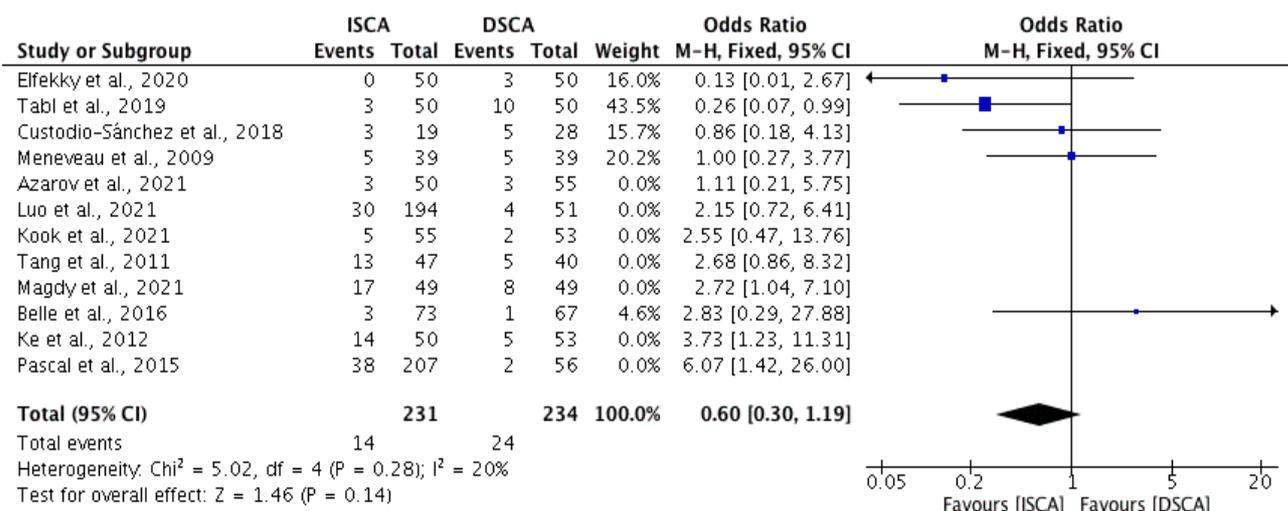
**Рисунок 16** – График, сравнивающий встречаемость МАСЕ среди пациентов групп НСКА и ОСКА с изначально массивным коронарным тромбозом; М-Н –Мантель – Хензель

Наиболее значимый клинический эффект в снижении МАСЕ наблюдали в исследованиях (n = 5, 656 пациентов) с высокой изначально тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) и средним промежутком до повторного вмешательства от 4 до 7 дней (ОШ 3,15, 95% ДИ: 1,86–5,32; p < 0,0001; I<sup>2</sup> = 0%) (Рисунок 17).

Наблюдается обратная тенденция с преимуществом в группе НСКА при анализе исследований с высокой изначально тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) и средним периодом до повторного вмешательства 48 часов или меньше (ОШ 0,60, 95% ДИ: 0,30–1,19; p = 0,14; I<sup>2</sup> = 20%) (Рисунок 18).

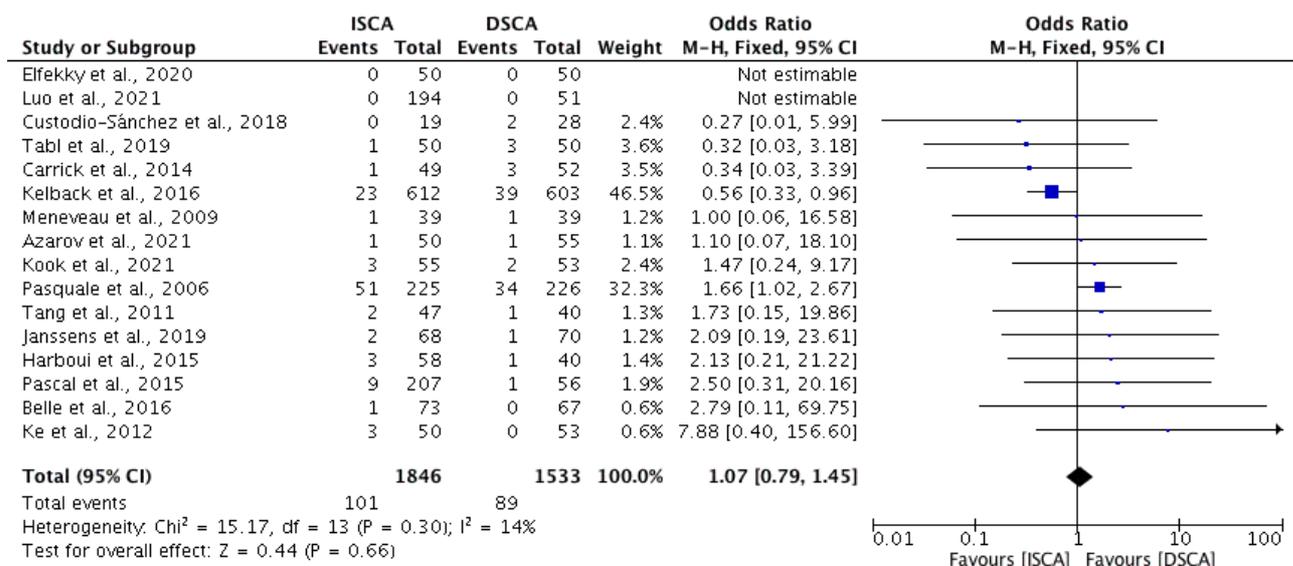


**Рисунок 17** – График, сравнивающий встречаемость МАСЕ среди пациентов групп НСКА и ОСКА с изначально массивным коронарным тромбозом и средним промежутком до повторного вмешательства 4–7 дней; М-Н – Мантель – Хензель



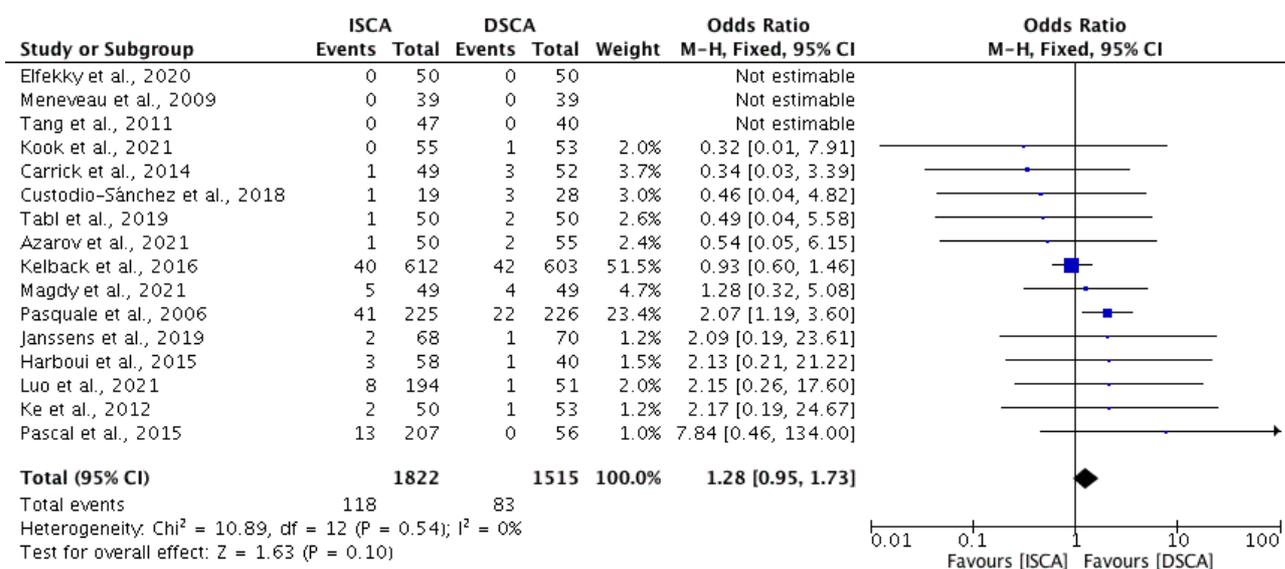
**Рисунок 18** – График, сравнивающий встречаемость МАСЕ среди пациентов групп ИСКА и ОСКА с изначально массивным коронарным тромбозом и средним промежутком до повторного вмешательства 48 часов и меньше; М-Н – Мантель – Хензель

Не было продемонстрировано разницы в необходимости повторной реваскуляризации сосуда при анализе всех исследований (ОШ 1,07, 95% ДИ: 0,79–1,45;  $p = 0,66$ ;  $I^2 = 14\%$ ) (Рисунок 19). Эффект не меняется при анализе рандомизированных и нерандомизированных исследований ( $p > 0,05$ ). При визуальной оценке воронкообразной диаграммы отмечалось некоторое публикационное смещение (см. Рисунок 8).



**Рисунок 19** – График, сравнивающий необходимость в повторной реваскуляризации сосуда среди групп ИСКА и ОСКА; М-Н – Мантель-Хензель

При анализе результатов всех исследований между группами НСКА и ОСКА не демонстрируется значимой разницы во встречаемости повторного ИМ (ОШ 1,28, 95% ДИ: 0,95–1,73;  $p = 0,10$ ;  $I^2 = 0\%$ ) с тенденцией к клиническому преимуществу групп ОСКА (Рисунок 20). При исключении самого крупного исследования – Н. Kelbæk и соавт. [32] – эффект становится значимым ( $p = 0,02$ ). Эффект устойчив при анализе рандомизированных ( $p = 0,20$ ) и нерандомизированных ( $p = 0,26$ ) исследований. При оценке воронкообразной диаграммы смещения не наблюдается (см. Рисунок 8).



**Рисунок 20** – График, сравнивающий встречаемость повторного инфаркта миокарда среди групп НСКА и ОСКА; М-Н – Мантель – Хензель

### 3.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В соответствии с критериями включения и невключения в исследование нами были проанализированы демографические, клинические и анамнестических данные 159 пациентов с ИМпСТ с доказанным массивным тромбозом (Таблица 2). Среди пациентов с ИМпСТ, имеющих признаки массивного коронарного тромбоза, чаще встречались мужчины средних лет, половина из которых курили,  $\frac{3}{4}$  имели в анамнезе АГ, в  $\frac{2}{3}$  случаях – дислипидемию, каждый пятый – СД, в среднем по группе ИМТ был несколько повышен.

**Таблица 2** – Сравнительная клиничко-демографическая характеристика пациентов основной группы, включенных в исследование (159 пациентов)

Показатель	Значение (n = 159)
Возраст (M ± SD, 95% ДИ), лет	56 ± 12,7 (54–58)
Мужской пол, n (%)	128 (80,5)
Курение, n (%)	87 (54,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	115 (72,3)
Сахарный диабет, n (%)	33 (20,8)
ИМТ (Me (Q1-Q3)), кг/м <sup>2</sup>	28 (25–30,5)
Срок ИМ (Me (Q1-Q3)), часы	3 (2,5–5)
Локализация ИМ, n (%):	
- передний ИМ	82 (51,6)
- боковой ИМ	13 (8,2)
- задний ИМ	1 (0,6)
- нижний ИМ	63 (39,6)
Ацетилсалициловая кислота	159 (100)
Клопидогрел, n (%)	108 (67,9)
Тикагрелор, n (%)	51 (32,1)
Применение ТЛТ, n (%)	31 (19,5)
ОСН Killip (Me (Q1-Q3))	1 (1–2)
ОСН Killip I, n (%)	97 (61)
ОСН Killip II, n (%)	52 (32,7)
ОСН Killip III, n (%)	10 (6,3)
ОСН Killip IV, n (%)	0 (0)
Тропонин кач., n (%)	145 (91)
ФВ (M ± SD, 95% ДИ), %	48,3 ± 9,5 (46,7–49,9)
КСО (Me (Q1-Q3)), мл	62 (46–86)
КДО (Me (Q1-Q3)), мл	122 (102–151)

Среднее время от начала болей до госпитализации составило 3 часа. У каждого пятого пациента на догоспитальном этапе была проведена ТЛТ. В качестве двойной дезагрегантной терапии все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту, в качестве второго компонента у  $\frac{2}{3}$  пациентов использован клопидогрел, в  $\frac{1}{3}$  случаев – тикагрелор. По локализации в половине

случаев ИМ был передний, реже – нижний, каждый 10-й пациент имел нижнебоковую локализацию. При анализе пациентов по выраженности поражения коронарного русла однососудистое поражение коронарного русла имели чуть более половины пациентов, двухсосудистое поражение – около трети пациентов, трехсосудистое поражение – каждый шестой. Медианное количество стенозов составило 1, медианный Syntax score – 17. Две трети пациентов не имели клинических признаков сердечной недостаточности (острая сердечная недостаточность (ОСН) по Killip 1),  $\frac{1}{3}$  пациентов – ОСН II по Killip.

В соответствии с протоколом исследования все включенные пациенты были разделены на две практически равные группы: немедленного и отсроченного вмешательства (Таблица 3).

**Таблица 3** – Сравнительная характеристика клинических данных пациентов между группами немедленного и отсроченного стентирования

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
Возраст (M $\pm$ SD, 95% ДИ), лет	55,8 $\pm$ 11,8 (53,2–58,5)	56,3 $\pm$ 13,7 (53,2–59,3)	0,828
Мужской пол, n (%)	67 (84,8)	61 (76,3)	0,173
Курение, n (%)	49 (62)	38 (47,5)	0,066
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (64,6)	64 (80)	0,03*
Сахарный диабет, n (%)	15 (19)	18 (22,5)	0,585
Глюкоза (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	7,1 (5,6–8,5)	6,5 (5,5–8)	0,164
ИМТ (Me (Q1-Q3)), кг/м <sup>2</sup>	28 (25,5–30,6)	28 (25–30)	0,652
Среднее время от начала болей до госпитализации ИМ (Me (Q1–Q3)), ч	3 (2,5–4)	4 (3–7)	0,002*
Тропонин кач., n (%)	72 (91)	73 (91)	1,000
ОСН Killip (Me (Q1-Q3))	1 (1–2)	1 (1–2)	0,167
ОСН Killip I, n (%)	52 (65,8)	45 (56,3)	0,216
ОСН Killip II, n (%)	24 (30,4)	28 (35)	0,535
ОСН Killip III, n (%)	3 (3,8)	7 (8,8)	0,328
ОСН Killip IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
* Статистическая значимость различий.			

Как видно из Таблицы 3, по исходным клинико-лабораторным данным пациенты группы НСКА (79 пациентов) и ОКВ (80 пациентов) были относительно сбалансированы между собой по возрасту, полу, ИМТ, наличию и выраженности ОСН, сопутствующей соматической патологии, однако в группе ОКВ было больше пациентов с АГ и дольше период от начала болей до госпитализации. Время «дверь – ангиография» у пациентов без ТЛТ не превышало 15 мин.

Анализ результатов лабораторных исследований, проведенных на момент госпитализации (Таблица 4), показал, что в среднем по группам все показатели находились в пределах нормальных значений, кроме повышенного уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности для пациентов с ишемической болезнью сердца. В группе НСКА был достоверно больший уровень холестерина, более высокие значения общего белка, у большего числа пациентов отмечался нейтрофилез.

Полученные различия по лабораторным данным между группами не влияют на первичную конечную точку.

При поступлении пациенты в группах были сопоставимы по локализации ИМ, практически в равном соотношении регистрировали передний и нижний ИМ, что подтверждалось при выполнении инвазивной КАГ и верификации, соответствующей ИСКА (Таблица 5).

Ангиографические характеристики коронарного русла групп больных представлены в Таблице 6. В группе ОКВ статистически значимо чаще встречалось однососудистое поражение коронарных артерий, чем в группе НСКА ( $p = 0,009$ ), что также отражается при анализе количества стенозов ( $p = 0,008$ ) и значения индекса Syntax Score ( $p < 0,001$ ). Тем не менее при анализе частоты двухсосудистого или трехсосудистого поражения коронарного русла значимых отличий между группами обнаружено не было. Группы были сопоставимы по кровотоку по шкале TIMI, однако выраженность тромботической нагрузки была значимо выше в группе ОКВ.

**Таблица 4** – Сравнительная характеристика лабораторных данных пациентов между группами немедленного и отсроченного стентирования

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
КФК (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	787 (366–1909)	707,5 (337–1141)	0,087
КФК-МВ (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	91,3 (36–176)	75 (37,5–139)	0,351
Холестерин (M ± SD, 95% ДИ), ммоль/л	5,9 ± 1,1 (5,6–6,1)	5,1 ± 1,5 (4,7–5,4)	< 0,001*
Триглицериды (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,6 (1,2–2,8)	1,5 (1,3–2,6)	0,789
ЛПНП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	3,8 (2,5–4,6)	2,3 (2–3,8)	0,086
ЛПВП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,1 (0,73–1,2)	1,1 (0,77–1,4)	0,699
Общий белок (Ме (Q1–Q3)), г/л	72 (69–75)	69 (64–73,5)	0,01*
Креатинин (Ме (Q1–Q3)), мкмоль/л	84 (78–91)	86 (78–92)	0,621
Общий билирубин (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	11 (7,9–16,9)	11,1 (6,8–18,6)	0,444
Эритроциты (M ± SD, 95% ДИ), 10 <sup>12</sup> /л	4,6 ± 0,6 (4,5–4,7)	4,5 ± 0,8 (4,3–4,7)	0,582
RDWC (M ± SD, 95% ДИ)	14,8 ± 1,1 (13,5–16,1)	12,9 ± 2,2 (12,4–13,4)	0,057
RDWS (Ме (Q1–Q3))	41 (40–42)	43,2 (42–51,1)	0,139
Гемоглобин (Ме (Q1–Q3)), г/л	139,5 (131–152)	138 (122–152)	0,408
Гематокрит (Ме (Q1–Q3)), %	41,7 (37,9–44)	41,3 (36–44,5)	0,690
Средний объем эритроцита (Ме (Q1–Q3)), фл	93,8 (89,2–100,1)	85,9 (80–90,9)	0,026*
Гранулоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	7,1 (6,3–7,8)	7,5 (5,7–8,8)	0,810
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), %	21 (14–27)	21,8 (15,5–27,3)	0,548
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	2,14 (1,4–3,2)	2 (1,5–2,5)	0,668
Тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	239 (197,5–272)	238 (206–292)	0,632
Тромбокрит (Ме (Q1–Q3)), %	25,5 (12–32)	18,4 (17–25)	0,716
Средний объем тромбоцита (Ме (Q1–Q3)), фл	7,8 (7–7,9)	7,9 (7,1–8,5)	0,594
Крупные тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), %	16 (14–31)	13,7 (12,1–20,8)	0,143
Лейкоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	10,4 (8–13,9)	10 (7,8–12,8)	0,386
Нейтрофилы (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	7,2 (5–10,3)	5,6 (3,8–6,4)	< 0,001*
МНО (Ме (Q1–Q3))	1,09 (1–1,14)	1,1 (1–1,2)	0,07
АЧТВ (Ме (Q1–Q3)), с	29 (26,3–32)	30,4 (26,7–35,4)	0,11
Фибриноген (Ме (Q1–Q3)), г/л	4 (3,3–4,9)	4,2 (3,5–5,3)	0,08
* Статистическая значимость различий.			

**Таблица 5** – Сравнительная характеристика групп по локализации ИМ и ИСКА

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
Локализация ИМ, определенная по ЭКГ			
Передний ИМ, n (%)	44 (55,7)	38 (47,5)	0,301
Боковой ИМ, n (%)	8 (10,1)	5 (6,3)	0,402
Задний ИМ, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	0,497
Нижний ИМ, n (%)	26 (32,9)	37 (46,3)	0,086
ИСКА, по данным КАГ			
Ствол ЛКА, n (%)	1 (1,3)	4 (5)	0,367
ПМЖВ, n (%)	43 (54,4)	34 (42,5)	0,132
ОВ, n (%)	8 (10,1)	5 (6,3)	0,402
ВТК, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	0,497
ПКА, n (%)	26 (32,9)	37 (46,3)	0,086

**Таблица 6** – Ангиографическая характеристика коронарного русла группы больных

Тяжесть поражений коронарных артерий	Все пациенты (n = 159)	Группа НСКА (n = 79)	Группа ОКВ (n = 80)	p
Однососудистое, n (%)	87 (54,7)	35 (44,3)	52 (65)	0,009*
Двухсосудистое, n (%)	46 (28,9)	27 (32,4)	19 (23,8)	0,147
Трехсосудистое, n (%)	26 (16,4)	17 (21,5)	9 (11,3)	0,08
Количество стенозов, Me (Q1-Q3)	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,008*
Индекс Syntax (Me (Q1–Q3))	17 (11–22)	20 (17–23)	17 (8–17)	< 0,001*
ТІМІ ИСКА до индекса (Me (Q1–Q3))	–	1 (1–2)	1 (0–3)	0,857
МВГ ИСКА до индекса (Me (Q1–Q3))	–	0 (0–1)	0 (0–1)	0,943
ТТГ до (Me (Q1–Q3))	–	3 (3–4)	4 (3–4)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.				

### 3.3. Сравнительный анализ результатов клинических и ангиографических исходов в госпитальном периоде

В основном пациенты находились в стационаре не более 8 суток.

Ангиографические критерии степени эпикардального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии после выполнения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ представлены в Таблице 7.

После выполнения первичного ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ с применением МИМС отмечается численно небольшое, но статистически значимое преимущество в состоянии эпикардального кровотока, как по шкале TIMI, так и по оценке микрососудистой перфузии по шкале MBG. Кроме того, частота резолюции сегмента ST  $\geq$  70% по данным ЭКГ, которая косвенно отражает восстановление миокардиальной перфузии, также была выше в группе ОКВ, и шансы выявления резолюции сегмента ST  $\geq$  70 при применении ОКВ, по сравнению с НСКА, увеличивались в 2,8 раза (95% ДИ: 1,3–13,6); между указанными параметрами отмечалась средняя связь ( $V = 0,219$ ).

**Таблица 7** – Сравнительная характеристика ангиографических данных и резолюции сегмента ST пациентов после выполнения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
<i>После процедуры ЧКВ / «индексной» процедуры</i>			
TIMI (Me (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	< 0,001*
TIMI после стентирования ОКВ (Me (Q1–Q3))	–	3 (3–3)	–
MBG (Me (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–2,5)	0,03*
Резолюция сегмента ST $\geq$ 70%, n (%)	51 (64,6)	67 (84)	0,006*
* Статистическая значимость различий.			

В исследование также были включены пациенты с выполненной ТЛТ на этапе скорой медицинской помощи. По частоте применения ТЛТ на догоспитальном этапе между группами значимых отличий не было (Таблица 8). В случае подтверждения эффективности, т.е. наличия признаков достижения

миокардиальной перфузии в ИСКА (резольюции сегмента ST > 70% по ЭКГ от исходного, отсутствие ангинозного статуса, электрической и гемодинамической стабильности), КАГ откладывалась на период от 6 до 24 часов. При неэффективности ТЛТ КАГ выполнялась в экстренном порядке. В случае неэффективности ТЛТ, а также пациентам без ТЛТ выполнялось механическое восстановление кровотока. В группе ОКВ у большинства пациентов (66,7%) применялась МИМС, однако разница в частоте применения транслюминальной баллонной ангиопластики или катетеров МВА, с целью восстановления антеградного коронарного кровотока, обнаружено не было. В анализ включены пациенты, поступившие с признаками спонтанной реперфузии в ИСКА, подтвержденной ЭКГ, и субъективным регрессом клинической симптоматики. Спонтанная реперфузия встречалась в группе ОКВ с большей частотой, чем в группе НСКА.

**Таблица 8** – Сравнительная характеристика частоты применения ТЛТ, устройств для восстановления кровотока между группами НСКА и ОКВ

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
Спонтанная реперфузия, n (%)	10 (12,7)	25 (31,3)	0,005*
Применение ТЛТ, n (%)	17 (21,5)	14 (17,5)	0,522
МИМС, n (%)	0 (0)	52 (66,7)	< 0,001*
Баллонная ангиопластика, n (%)	38 (52,8)	32 (41)	0,149
Тромбэкстракция, n (%)	32 (40,5)	36 (45)	0,567
* Статистическая значимость различий.			

Второй этап эндоваскулярного вмешательства выполнялся в среднем через 6 суток (Me (Q1–Q3) – 6 (5–8) суток). После выполнения первичного ЧКВ в группе НСКА и второго этапа в группе ОКВ были получены высокие значения эпикардиального кровотока по шкале TIMI и очевидное преимущество в микрососудистой перфузии по шкале MBG в группе ОКВ в сравнении с группой НСКА (Таблица 9).

**Таблица 9** – Ангиографические критерии степени эпикардиального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии до и после выполнения ЧКВ в группах ОКВ и НСКА

Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
ТІМІ до индекса (Ме (Q1–Q3))	1 (1–2)	1 (0–3)	0,857
МВГ до индекса (Ме (Q1–Q3))	0 (0–1)	0 (0–1)	0,943
ТІМІ после прямого для НСКА и контроль для ОКВ (Ме (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	< 0,001*
МВГ после прямого для НСКА и контроль для ОКВ (Ме (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–2)	< 0,001*
Число пациентов, n (%):			
- с комбинированным показателем ТІМІ 3, МВГ 2–3	54 (68,4)	69 (86,3)	0,007*
- с имплантацией стента	79 (100)	38 (47,5)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.			

По частоте развития феномена невосстановленного коронарного кровотока в виде анализа комбинированного ангиографического показателя эпикардиального кровотока по ТІМІ и тканевой миокардиальной перфузии по МВГ установлено, что ангиографические показатели кровотока ТІМІ 3 в сочетании с миокардиальной перфузией МВГ 2–3 статистически значимо лучше в группе ОКВ, чем в группе НСКА. Шансы выявления кровотока ТІМІ 3 при МВГ 2–3 в группе ОКВ увеличивались в 2,9 раза (95% ДИ: 1,03–6,4) по сравнению с группой НСКА. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ( $V = 0,214$ ).

Важно, что примерно в половине случаев у пациентов в группе ОКВ удалось избежать имплантации стента (см. Таблицу 9).

Необходимо выделить один из ключевых аспектов: у большей части пациентов в группе ОКВ при контрольном исследовании сохраняется состояние эпикардиального коронарного кровотока ТІМІ 3 и миокардиальной перфузии МВГ 2 и при этом происходит резорбция тромботических масс. Отмечено статистически значимое снижение выраженности внутрикоронарного тромбоза в группе ОКВ при проведении контрольной КАГ ( $p < 0,001$ ). У 75 (93,8%) пациентов на момент проведения контрольной КАГ выраженность коронарного

тромбоза снизилась, у 3 (3,8%) пациентов выраженность коронарного тромбоза осталась на прежнем уровне, у 2 (2,4%) пациентов к контрольному исследованию выраженность коронарного тромбоза увеличилась.

Методика ОКВ показала свою эффективность в снижении выраженности массивного внутрикоронарного тромбоза (Таблица 10), о чем свидетельствует изменение частоты градации ТТГ 3 ( $p < 0,001$ ) и ТТГ 4 ( $p < 0,001$ ), что, однако, не было значимым при анализе градации ТТГ 5 ( $p = 0,180$ ).

**Таблица 10** – Динамика регрессии внутрикоронарного тромбоза после проведенного лечения в группе ОКВ

Показатель	При первичной КАГ	При контрольной КАГ	p
ТТГ, Ме (Q1–Q3)	4 (3–4)	0 (0–2)	< 0,001*
ТТГ градация 1, n (%)	0 (0)	7 (8,8)	0,007*
ТТГ градация 2, n (%)	0 (0)	19 (23,8)	< 0,001*
ТТГ градация 3, n (%)	27 (33,8)	3 (3,8)	< 0,001*
ТТГ градация 4, n (%)	44 (55)	1 (1,3)	< 0,001*
ТТГ градация 5, n (%)	9 (11,3)	4 (5,1)	0,180
* Статистическая значимость различий.			

При проведении второго этапа вмешательства при ОКВ у большей части пациентов отмечается изменение как размеров самой эпикардальной артерии, так и степени стенотического поражения. Так, к контрольному исследованию у 81% пациентов увеличился диаметр артерии, у 92% уменьшилась протяженность целевого поражения, у 71% уменьшилась степень потери просвета целевого поражения.

Как видно из данных Таблицы 11, увеличение диаметра ИСКА, уменьшение протяженности целевого поражения и степени потери просвета при проведении контрольной КАГ было статистически значимым.

Несмотря на то что группа ОКВ демонстрирует очевидное преимущество по профилактике феномена невосстановленного коронарного кровотока по ангиографическим показателям эпикардального кровотока по ТИМІ и тканевой миокардиальной перфузии по МВГ, согласно данным трансторакальной ЭхоКГ

средние значения ФВ ЛЖ, объемов сердца после процедуры ЧКВ между группами не различались (Таблица 12).

**Таблица 11** – Характеристика динамики показателей ИСКА в группе ОКВ после «индексной» процедуры и при контрольном исследовании

Показатель	После «индексной» процедуры	При контрольном исследовании	р
Диаметр (Ме (Q1–Q3)), мм	3,5 (3–3,8)	3,6 (3,2–4,1)	< 0,001*
Протяженность стеноза (Ме (Q1–Q3)), мм	25,5 (20–32)	17 (17–25)	< 0,001*
Степень стеноза (Ме (Q1–Q3)), %	70 (50–80)	50 (20–70)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.			

**Таблица 12** – Характеристика КДО, КСО, ФВ после проведенного лечения в зависимости от исследуемой группы

Показатель	Методика лечения		р
	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	
Фракция выброса (M ± SD, (95% ДИ)), %	49,2 ± 10,1 (46,8–51,5)	47,4 ± 8,8 (45,3–49,5)	0,263
КДО (Ме (Q1–Q3)), мл	130 (113,5–154)	118(98–143)	0,076
КСО (Ме (Q1–Q3)), мл	64 (46–90)	59 (44–75)	0,331

В Таблице 13 представлены кардиальные осложнения в госпитальном периоде и в течение 30 суток. Значимого различия в частоте развития МАСЕ между группами не выявлено. Во время госпитализации 2 пациента из группы ОКВ (2,5%) и 2 пациента из группы НСКА (2,5%) перенесли нефатальные большие кровотечения. Однако одному из пациентов в группе ОКВ потребовалось проведение повторной экстренной КАГ и реваскуляризации ИСКА в периоде между «индексной» процедурой и контрольной. У пациента имел место сопутствующий гематологический диагноз в виде подтвержденной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

**Таблица 13** – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном и ближайшем отдаленном периоде

Показатель	ОКВ (n = 80)	ИСКА (n = 79)	p
МАСЕ, n (%)	5 (6,3)	4 (5,1)	1,000
Смерть, n (%)	2 (2,5)	2 (2,5)	1,000
Повторный ИМ, n (%)	2 (2,5)	1 (1,3)	1,000
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (1,3)	1 (1,3)	1,000
Большие кровотечения (по TIMI), n (%)	2 (2,5)	2 (2,5)	1,000

Таким образом, результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения методики ОКВ при ИМпСТ с массивным коронарным стенозом.

Клинические примеры применения методики отсроченного вмешательства, завершившиеся имплантацией стента, приведены в Главе 4.

### **3.4. Алгоритм отбора на методику отсроченного коронарного вмешательства**

Разработанный алгоритм представлен на Рисунке 21.

Пациенты с верифицированным острым ИМпСТ в пределах 12 часов от начала заболевания доставляются в лечебное учреждение, в структуре которого есть отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, работающее в круглосуточном режиме и обладающее возможностью выполнения инвазивной катетеризации сердца.

У пациента с вероятностью наличия массивного коронарного тромбоза ИСКА и, как следствие, потенциального кандидата на применение методики ОКВ для выполнения КАГ, с учетом достаточного опыта оператора, предпочтительно использовать дистальный радиальный доступ, с целью снижения вероятности окклюзии лучевой артерии, необходимой для выполнения повторного исследования в течение «индексной» госпитализации. Выполняется полипроекционная КАГ, по результатам которой в сопоставлении с ЭКГ-критериями верифицируется ИСКА, далее выполняется оценка кровотока по

шкале ТІМІ, степени тромботической нагрузки по ТТГ и степени потери просвета по данным количественной коронарной ангиографии (по данным QCA). В случае наличия кровотока ТІМІ 3, степени тромботической нагрузки ТТГ 3–5 и потери просвета артерии < 90% пациент может быть рассмотрен на методику ОКВ. При наличии кровотока ТІМІ 3 и степени тромботической нагрузки ТТГ 0–2 применяется стандартное ЧКВ с имплантацией стента. При коронарном кровотоке ТІМІ 0, в случае острой тотальной тромботической окклюзии, и ТІМІ 1–2 и/или потери просвета артерии > 90% с целью восстановления антеградного коронарного кровотока до ТІМІ 3 необходимо применить МИМС. Важно помнить: при верификации острой тотальной тромботической окклюзии по данным ангиографии, не стоит оценивать степень тромботической нагрузки ИСКА как ТТГ 5 – это приводит к ошибочной интерпретации массивного коронарного тромбоза. Таким образом, степень тромботической нагрузки необходимо повторно переоценивать после реканализации и восстановления антеградного кровотока. Если с помощью МИМС удастся восстановить и стабилизироваться кровотоки на уровне ТІМІ 3 и степень тромботической нагрузки определяется как ТТГ 3–5, а потеря просвета артерии < 90%, пациент может быть рассмотрен на методику ОКВ. В случае невозможности достижения стабильного коронарного кровотока уровня ТІМІ 3 или наличия степени тромботической нагрузки уровня ТТГ 0–2 не рекомендуется применять методику ОКВ. После отбора кандидата на применение методики ОКВ необходимо обеспечить соответствующее фармакологическое сопровождение, обязательна инфузия ингибиторов GР IIb/IIIa не менее чем на 24 часа. Контрольное исследование должно быть выполнено в течение индексной госпитализации, но не ранее чем через 5–7 дней. В случае рецидива ИМ и повторной окклюзия ИСКА показано экстренное ЧКВ с имплантацией стента.

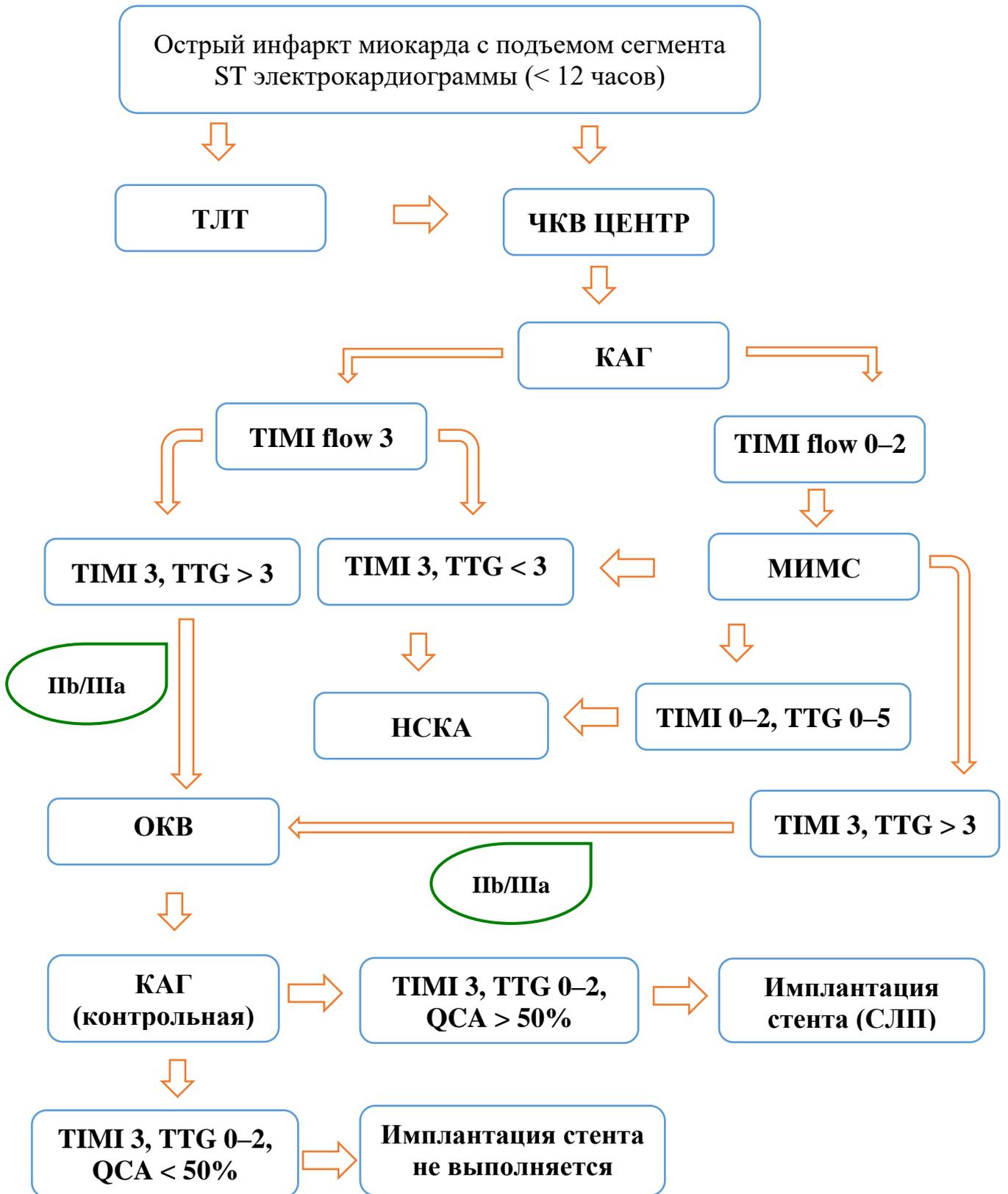


Рисунок 21 – Алгоритм отбора больных на тактику отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной коронарной артерии

### 3.5. Сравнительный анализ отдаленных результатов группы отсроченного коронарного вмешательства и немедленного стентирования коронарных артерий

Медианный период наблюдения за пациентами составил 46 месяцев ((Q1–Q3): 27–62), без значимого различия между группами НСКА (Me (Q1–Q3): 46 (13–64)) и ОКВ (Me (Q1–Q3): 47 (39–60)).

#### Анализ фракции выброса левого желудочка

В отсроченном периоде для анализа были доступны данные 61 (77,2%) пациента группы НСКА и 65 (81,2%) пациентов группы ОКВ. Как видно из данных Таблицы 14, ФВ ЛЖ в группе ОКВ была статистически значимо выше, а объемы ЛЖ ниже, чем в группе НСКА.

Кроме того, при контрольном исследовании демонстрируется преимущество в более низких значениях КДО ( $p = 0,003$ ) и КСО ( $p = 0,017$ ) в группе ОКВ, по сравнению с группой НСКА.

**Таблица 14** – Характеристика динамики показателей эхокардиографии в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения между группами ОКВ и НСКА

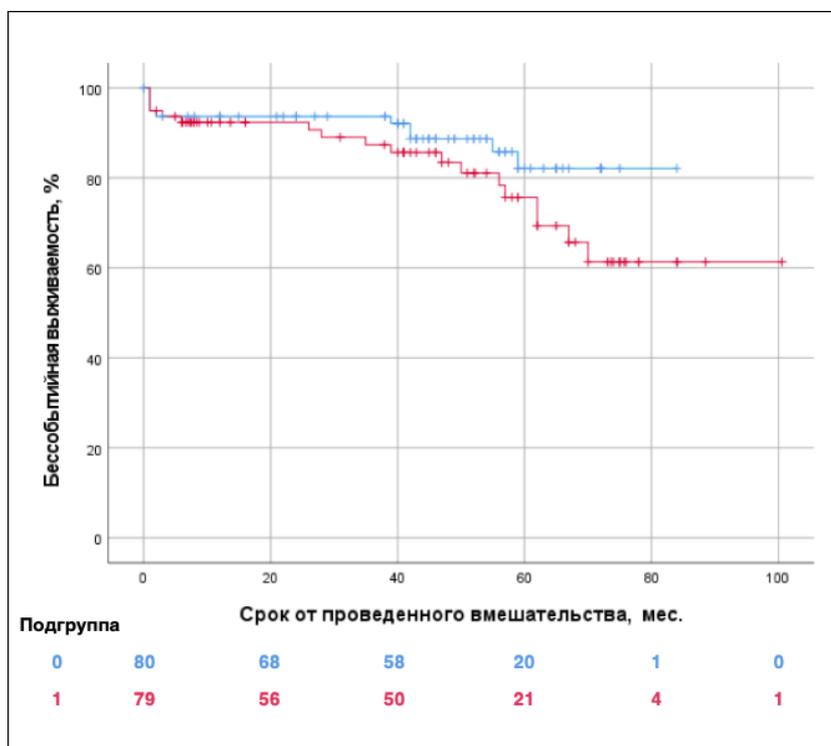
Показатель	Методика лечения		p
	НСКА (n = 61)	ОКВ (n = 65)	
Фракция выброса при контрольном исследовании ( $M \pm SD$ , 95% ДИ), %	48,2 $\pm$ 7,7 (44,7–51,7)	55,6 $\pm$ 6,7 (52,8–58,2)	0,001
КДО при контрольном исследовании (Me (Q1–Q3), мл)	145 (130,5–187)	105 (92–123,5)	0,003*
КСО при контрольном исследовании (Me (Q1–Q3), мл)	79,5 (48–95)	45 (42–50,5)	0,017*
* Статистическая значимость различий.			

В отдаленном периоде нами не выявлено значимых различий в частоте кардиальных осложнений и развитии кровотечений между разными группами лечения (Таблица 15).

**Таблица 15** – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном периоде и в отсроченном периоде наблюдения

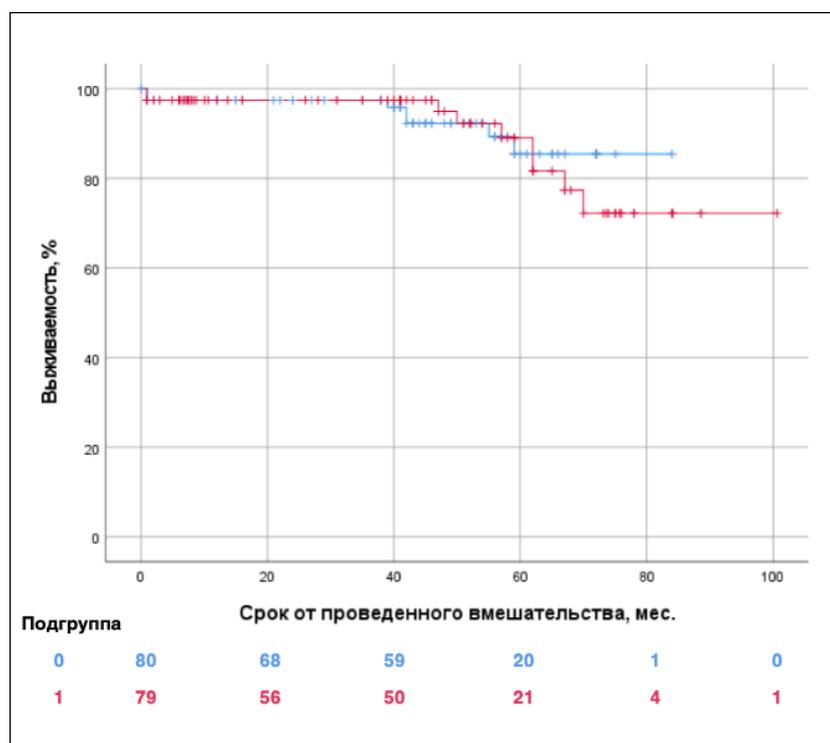
Показатель	НСКА (n = 79)	ОКВ (n = 80)	p
МАСЕ, n (%)	18 (22,8)	10 (12,5)	0,09
Смерть, n (%)	9 (11,4)	7 (8,8)	0,609
Повторный ИМ, n (%)	4 (5,1)	2 (2,5)	0,443
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	5 (6,3)	1 (1,3)	0,14
Большие кровотечения, n (%)	4 (5)	4 (5)	1,000

При проведении анализа Каплана – Мейера нами не выявлено различий в бессобытийной выживаемости, общей смертности, в риске развития повторного ИМ от исходной группы лечения, повторной реваскуляризации целевого сосуда, оцененных с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса. Данные представлены на Рисунках 22–33. Средний срок развития МАСЕ в группе ОКВ был  $74,8 \pm 2,7$  мес., а в группе НСКА –  $78,7 \pm 4,3$  мес и достоверно не различался (Рисунок 22).



**Рисунок 22** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (МАСЕ) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

Средний срок смертности в группе ОКВ был  $77,8 \pm 2,2$  мес., а в группе НСКА –  $88 \pm 3,7$  мес. (Рисунок 23).

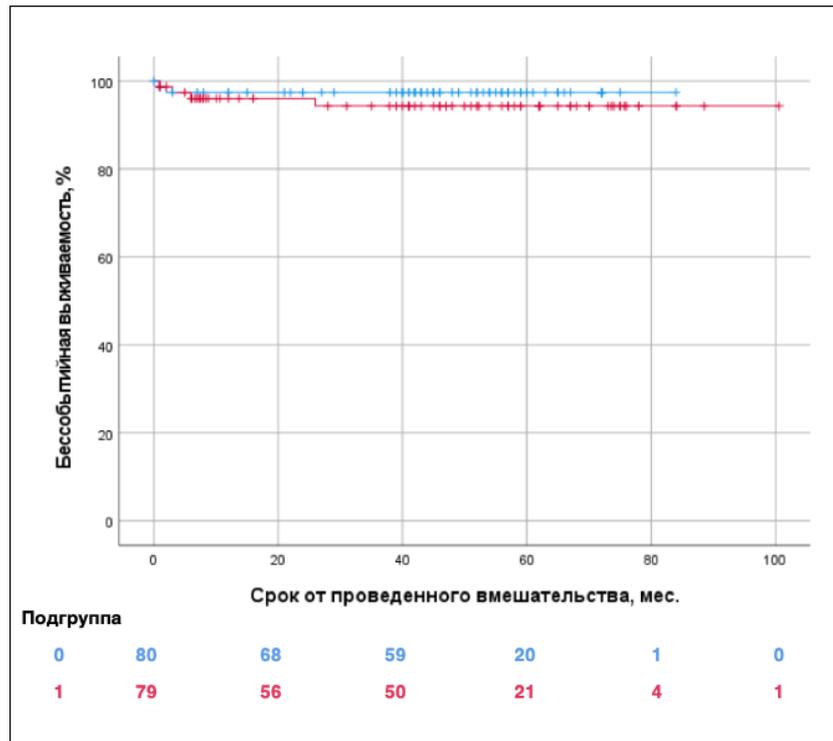


**Рисунок 23** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

### Повторный инфаркт миокарда

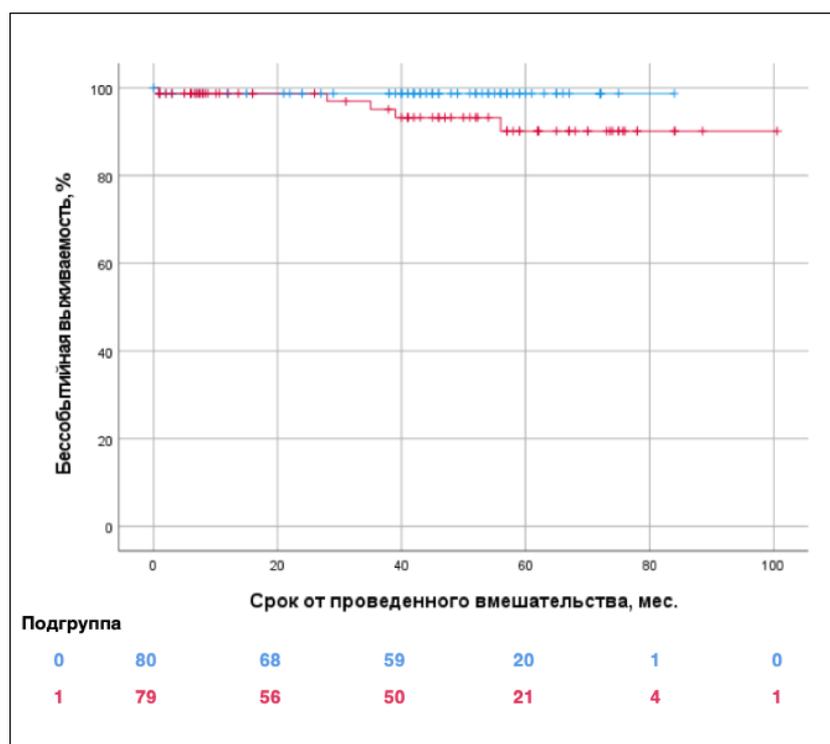
Зависимость риска развития повторного ИМ от исходной группы лечения, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ( $p = 0,397$ ).

Средний срок развития повторного ИМ в группе ОКВ –  $81,8 \pm 1,5$  мес., в группе НСКА –  $95,4 \pm 2,5$  мес. (Рисунок 24).



**Рисунок 24** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (повторный ИМ) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

Средний срок развития повторной реваскуляризации целевого сосуда в группе ОКВ составил  $82,9 \pm 1,1$  мес., в группе НСКА –  $94,3 \pm 2,7$  мес. (Рисунок 25).



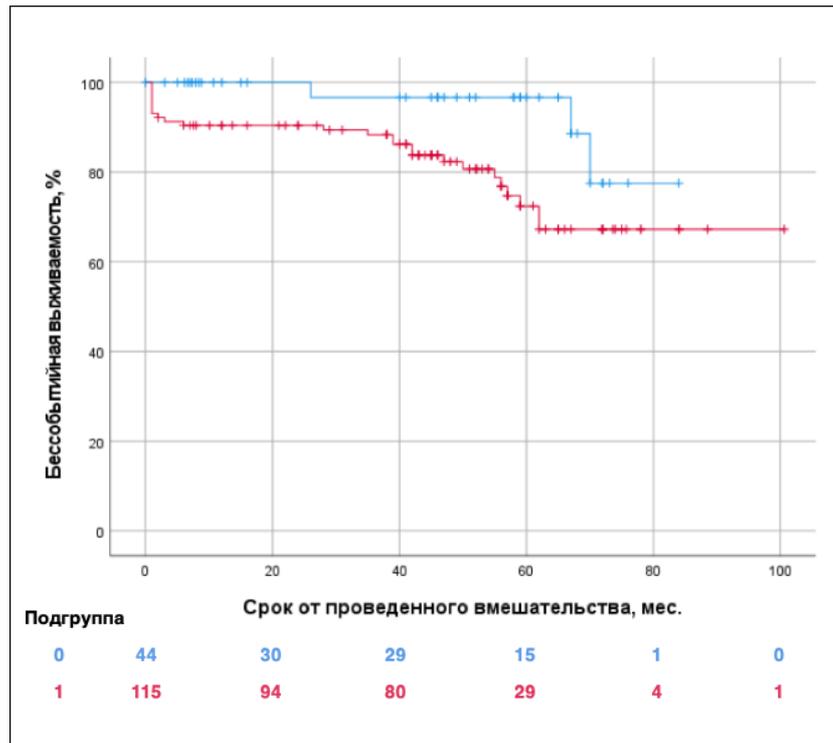
**Рисунок 25** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

### **Анализ бессобытийной выживаемости в отдаленном периоде после проведенного лечения в зависимости от наличия артериальной гипертензии**

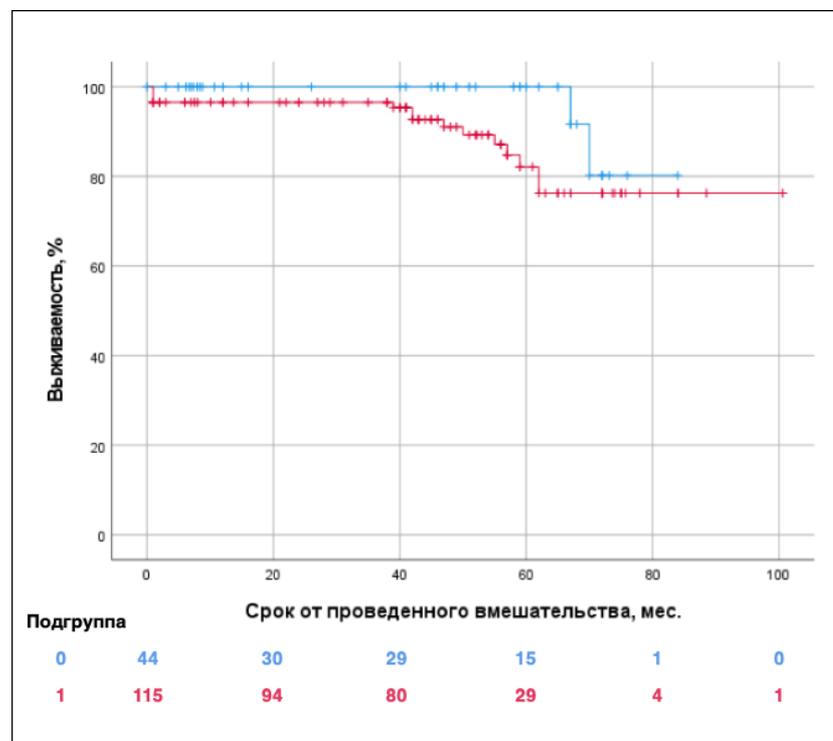
При сравнении бессобытийной выживаемости (MACE) в зависимости от наличия или отсутствия АГ отмечено, что пациенты с АГ имеют более высокую вероятность пережить большое сердечно-сосудистое событие в отдаленном периоде ( $p = 0,033$ ).

Средний срок развития MACE в группе без АГ был  $79,2 \pm 2,6$  мес., а в группе с АГ –  $79,7 \pm 4,3$  мес. (Рисунок 26).

При сравнении общей выживаемости между группами с наличием АГ и без таковой была обнаружена тенденция к более частому развитию смертельного исхода в группе с АГ в отдаленном периоде ( $p = 0,12$ ). Средний срок смертности в группе без АГ был  $81 \pm 1,9$  мес., а в группе с АГ –  $87,7 \pm 3,1$  мес. (Рисунок 27).

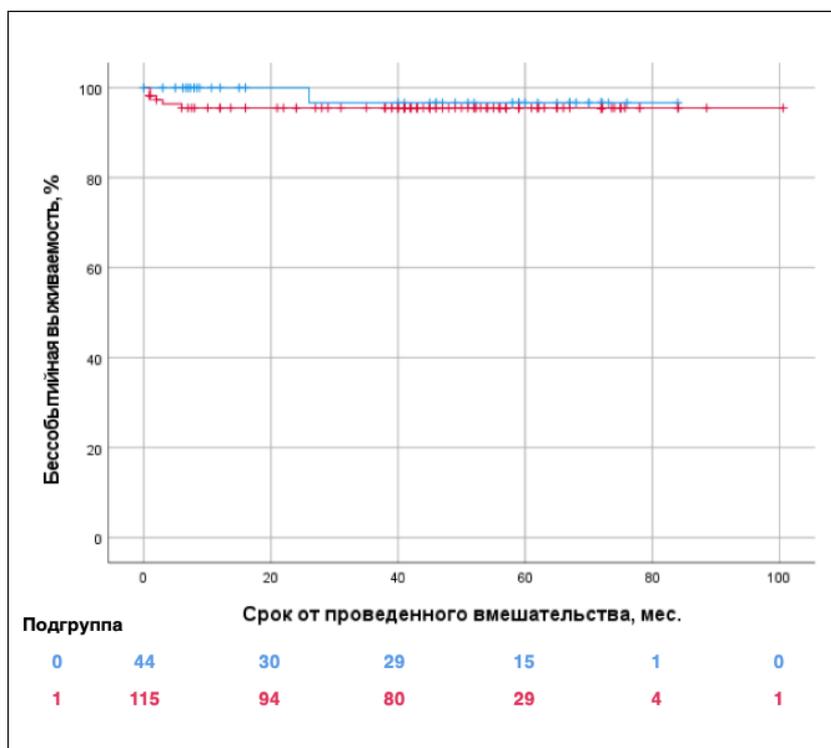


**Рисунок 26** – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную (MACE) выживаемость пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без артериальной гипертензии показана синим цветом, группа с артериальной гипертензией – красным)



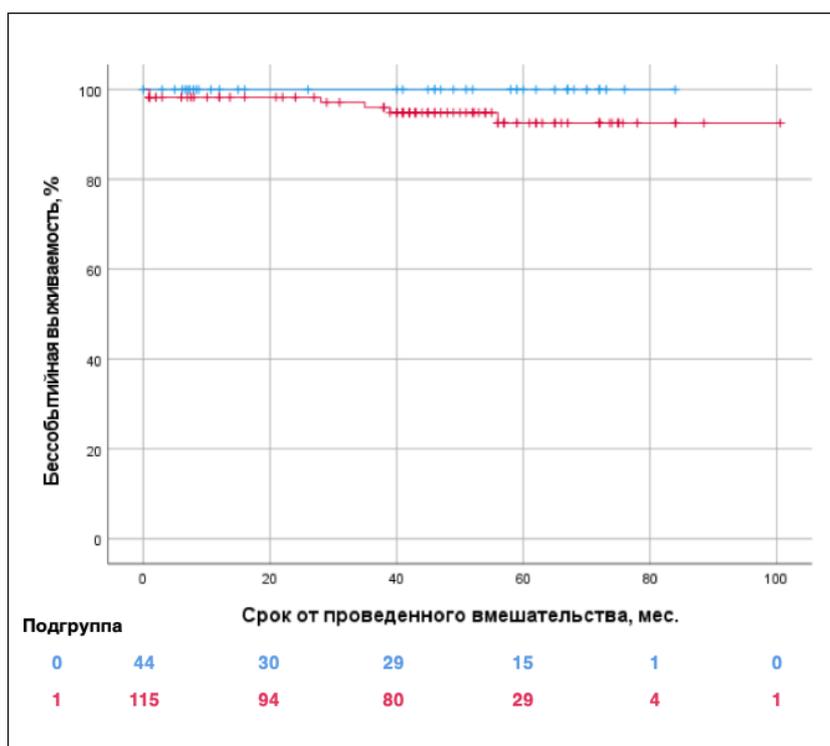
**Рисунок 27** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие общую выживаемость пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без артериальной гипертензии показана синим цветом, группа с артериальной гипертензией – красным)

При сравнении риска развития повторного ИМ в отдаленном периоде в зависимости от наличия или отсутствия АГ статистически значимой закономерности обнаружено не было ( $p = 0,549$ ). Средний срок развития повторного ИМ в группе без АГ –  $82 \pm 1,9$  мес., в группе с АГ –  $96,2 \pm 1,9$  мес. (Рисунок 28).



**Рисунок 28** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную выживаемость (повторный ИМ) пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без артериальной гипертензии показана синим цветом, группа с артериальной гипертензией – красным)

При анализе риска необходимости проведения реваскуляризации целевого сосуда (TVR) у пациентов в отдаленном периоде в зависимости от наличия или отсутствия АГ была обнаружена тенденция к клиническому преимуществу в подгруппе пациентов без АГ ( $p = 0,13$ ). Средний срок TVR в группе без АГ был  $74 \pm 1,9$  мес., в группе с АГ –  $86,2 \pm 2$  мес. (Рисунок 29).

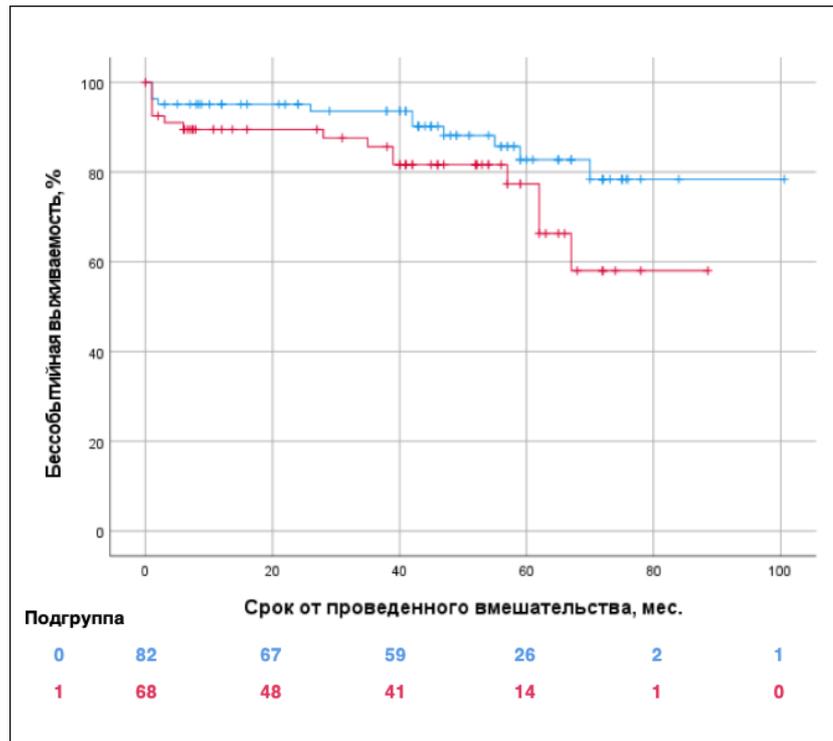


**Рисунок 29** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную выживаемость (TVR) пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без артериальной гипертензии показана синим цветом, группа с артериальной гипертензией – красным)

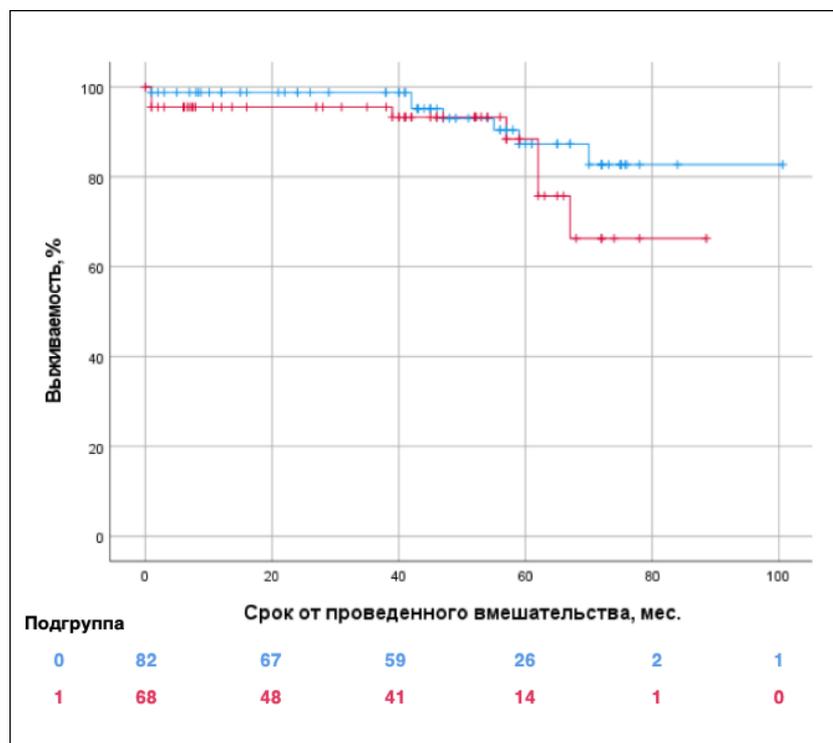
### **Анализ бессобытийной выживаемости в отдаленном периоде после проведенного лечения в зависимости от наличия лейкоцитоза**

При анализе риска развития MACE в отдаленном периоде между подгруппами пациентов в зависимости от наличия лейкоцитоза, оцененном с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была обнаружена статистически значимая закономерность ( $p = 0,051$ ). Средний срок развития MACE в группе с лейкоцитозом составил  $69,3 \pm 4,2$  мес., в группе без лейкоцитоза –  $87,8 \pm 3,5$  мес. (Рисунок 30).

Зависимость риска общей смертности между подгруппами с лейкоцитозом и без лейкоцитоза, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ( $p = 0,220$ ). Средний срок смертности в подгруппе с лейкоцитозом –  $76,5 \pm 3,7$  мес., а в группе без лейкоцитоза –  $92,2 \pm 2,9$  мес. (Рисунок 31).

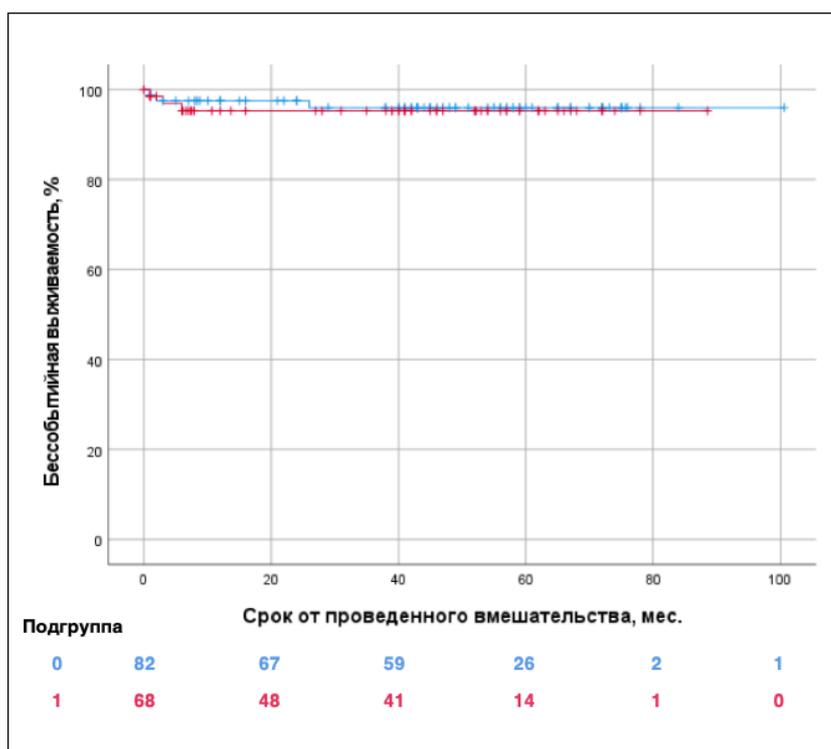


**Рисунок 30** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную выживаемость (MACE) пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без лейкоцитоза показана синим цветом, группа с лейкоцитозом – красным)



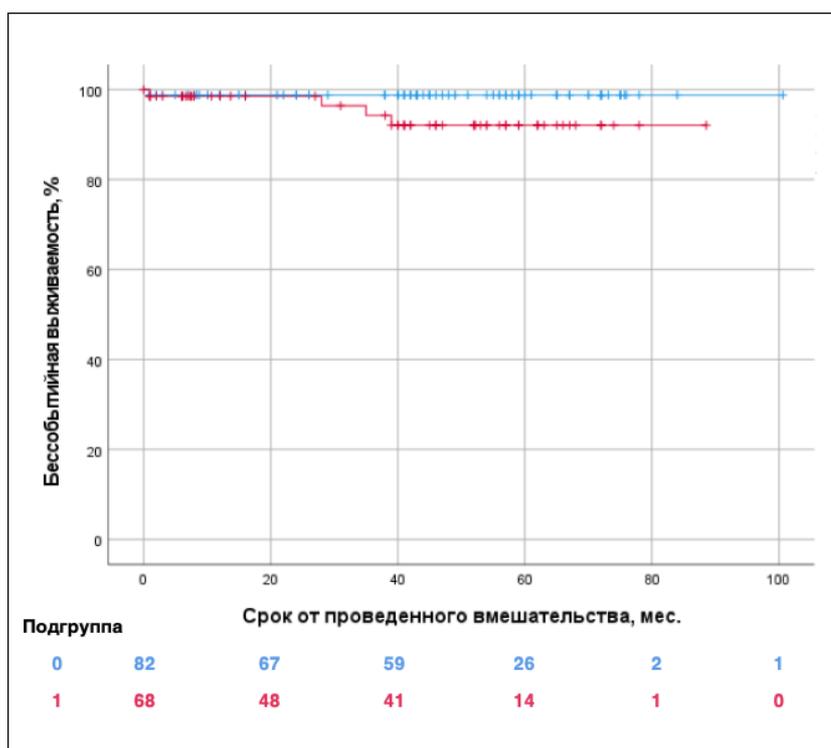
**Рисунок 31** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие общую выживаемость пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без лейкоцитоза показана синим цветом, группа с лейкоцитозом – красным)

При сравнении риска развития повторного ИМ в отдаленном периоде между группами с лейкоцитозом и без лейкоцитоза, статистически значимых различий обнаружено не было ( $p = 0,774$ ). Средний срок развития повторного ИМ в подгруппе с лейкоцитозом составил  $84,5 \pm 2,2$  мес., а в группе без лейкоцитоза –  $97 \pm 2$  мес. (Рисунок 32).



**Рисунок 32** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную выживаемость (повторный ИМ) пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без лейкоцитоза показана синим цветом, группа с лейкоцитозом – красным)

При анализе риска необходимости в проведении повторной реваскуляризации целевого сосуда (TVR) в отдаленном периоде между подгруппами с лейкоцитозом и без лейкоцитоза была обнаружена тенденция к клиническому преимуществу в подгруппе без лейкоцитоза ( $p = 0,099$ ). Средний срок проведения реваскуляризации в целевом сосуда (TVR) в подгруппе с лейкоцитозом был  $83,7 \pm 2,3$  мес., в группе без лейкоцитоза –  $99 \pm 1,2$  мес. (Рисунок 33).



**Рисунок 33** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную выживаемость (TVR) пациентов в зависимости от подгруппы (группа пациентов без лейкоцитоза показана синим цветом, группа с лейкоцитозом – красным)

### **3.6. Сравнительный анализ госпитальных клинико-ангиографических результатов подгруппы отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и группы немедленного стентирования коронарных артерий**

Госпитальные результаты были анализированы в течение пребывания пациента в стационаре.

По исходным клиническим данными пациенты группы НСКА (79 пациентов) и ОКВ без имплантации стента (42 пациента) были относительно сбалансированы между собой, в том числе по возрасту, полу, ИМТ, развитию ОСН, сопутствующей АГ и СД, за исключением более длительного срока ИМ в подгруппе ОКВ без имплантации стента ( $p < 0,004$ ) (Таблица 16).

При анализе исходных лабораторных показателей (Таблица 17) в группе НСКА обращает на себя внимание бóльшая доля пациентов с гиперлипидемией ( $p < 0,001$ ) и, соответственно, более высокие показатели уровня общего холестерина ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 16** – Сравнительная характеристика анамнестических и клинических данных пациентов в группе НСКА и подгруппе ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
Возраст (M ± SD, 95% ДИ), лет	55,8 ± 11,8 (53,2–58,5)	54 ± 13,1 (49,9–58,1)	0,440
Мужской пол, n (%)	67 (84,8)	34 (81)	0,613
Курение, n (%)	49 (62)	21 (50)	0,202
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (64,6)	33 (78,6)	0,111
Сахарный диабет, n (%)	15 (19)	8 (19)	1,000
ИМТ (Me (Q1–Q3)), кг/м <sup>2</sup>	28 (25,5–30,6)	29 (25–31)	0,930
Срок ИМ (Me (Q1–Q3)), часы	3 (2,5–4)	4,5 (3–8)	0,004*
ОСН Killip (Me (Q1–Q3))	1 (1-2)	1 (1–2)	0,776
ОСН Killip I, n (%)	52 (65,8)	27 (64,3)	0,866
ОСН Killip II, n (%)	24 (30,4)	17 (40,5)	0,264
ОСН Killip III, n (%)	3 (3,8)	3 (7,1)	0,417
ОСН Killip IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
* Статистическая значимость различий.			

В подгруппе ОКВ без имплантации стента, по сравнению с группой НСКА, в биохимическом анализе крови фиксировались более низкие значения общего белка ( $p < 0,001$ ), при оценке общего анализа крови – более низкие значения среднего объема эритроцита ( $p = 0,045$ ), а также количества нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), но более высокие значения среднего объема тромбоцита ( $p = 0,04$ ). При анализе коагулограммы в подгруппе ОКВ без имплантации стента были более высокие значения МНО, чем в группе НСКА ( $p = 0,005$ ) (см. Таблицу 17).

Полученные различия по лабораторным данным между группами не влияют на первичную конечную точку.

По локализации ИМ в подгруппе ОКВ без имплантации стента чаще регистрировали ИМ нижней локализации ( $p = 0,04$ ), что ожидаемо соответствовало более частому поражению ПКА ( $p = 0,04$ ). В группе НСКА встречалось более частое поражение ПМЖВ ( $p = 0,03$ ) по сравнению с подгруппой ОКВ (Таблица 18).

**Таблица 17** – Сравнительная характеристика лабораторных данных пациентов между группой НСКА и подгруппой ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
Тропонин кач., n (%)	72 (91)	39 (92,9)	0,2
Глюкоза (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	7,1 (5,6–8,5)	6 (5,2–8)	0,07
Общий белок (Ме (Q1–Q3)), г/л	72 (69–75)	68,5 (64–72)	< 0,001*
КФК (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	787 (366–1909)	712,5 (371–1113)	0,126
КФК-МВ (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	91,3 (36–176)	70 (40–143)	0,561
Холестерин (M ± SD, 95% ДИ), ммоль/л	5,9 ± 1,1 (5,6–6,1)	4,6 ± 1,4 (4,1–5)	< 0,001*
Гиперлипидемия, n (%)	64 (81)	13 (31)	< 0,001*
Триглицериды (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,6 (1,2–2,8)	1,5 (1,3–2,2)	0,759
ЛПНП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	3,8 (2,5–4,6)	2,6 (2–3,36)	0,08
ЛПВП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,1 (0,73–1,2)	1 (0,74–1,4)	0,854
Общий билирубин (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	11 (7,9–16,9)	10,9 (6,7–18,2)	0,303
Креатинин (Ме (Q1–Q3)), мкмоль/л	84 (78–91)	86 (78–95)	0,440
Эритроциты (M ± SD, 95% ДИ), 10 <sup>12</sup> /л	4,6 ± 0,6 (4,5–4,7)	4,5 ± 0,9 (4,2–4,8)	0,620
RDWC (M ± SD, 95% ДИ)	14,8 ± 1,1 (13,5–16,1)	13,2 ± 2 (12,5–13,8)	0,08
RDWS (Ме (Q1–Q3))	41 (40–42)	43,2 (42–48)	0,159
Гемоглобин (Ме (Q1–Q3)), г/л	139,5 (131–152)	138 (123–152)	0,720
Гематокрит (Ме (Q1–Q3)), %	41,7 (37,9–44)	40,5 (36–44,5)	0,545
Средний объем эритроцита (Ме (Q1–Q3)), фл	93,8 (89,2–100,1)	86,4 (77,2–93,4)	0,045*
Гранулоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	7,1 (6,3–7,8)	7,6 (6,4–9)	0,631
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), %	21 (14–27)	23 (17,6–27)	0,276
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	2,14 (1,4–3,2)	2,1 (1,5–2,5)	0,748
Тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	239 (197,5–272)	237 (205–284)	0,996
Тромбокрит (Ме (Q1–Q3)), %	25,5 (12–32)	19 (17–27)	0,863
Ср. объем тромбоцита (Ме (Q1–Q3)), фл	7,8 (7–7,9)	8 (7,2–8,3)	0,4
Крупные тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), %	16 (14–31)	14,4 (11,9–32)	0,297
Лейкоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	10,4 (8–13,9)	10,6 (7,9–12,8)	0,707
Нейтрофилы (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	7,2 (5–10,3)	5 (3,5–6,3)	< 0,001*
МНО (Ме (Q1–Q3))	1,09 (1–1,14)	1,15 (1–1,2)	0,005*
АЧТВ (Ме (Q1–Q3)), с	29 (26,3–32)	31 (27,5–35)	0,055
Фибриноген (Ме (Q1–Q3)), г/л	4 (3,3–4,9)	4,3 (3,2–5,6)	0,114
* Статистическая значимость различий.			

**Таблица 18** – Сравнительная характеристика локализации ИМ в группе НСКА и подгруппе ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
<i>ИСКА, по данным КАГ</i>			
Ствол ЛКА, n (%)	1 (1,3)	2 (4,8)	0,276
ПМЖВ, n (%)	43 (54,4)	14 (33,3)	0,03*
ОВ, n (%)	8 (10,1)	4 (9,5)	1,000
ВТК, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1,000
ПКА, n (%)	26 (32,9)	22 (52,4)	0,04*
<i>Локализация ИМ, определенная по ЭКГ</i>			
Передний ИМ, n (%)	44 (55,7)	16 (38,1)	0,065
Боковой ИМ, n (%)	8 (10,1)	4 (9,5)	1,000
Задний ИМ, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1,000
Нижний ИМ, n (%)	26 (32,9)	22 (52,4)	0,04*
* Статистическая значимость различий.			

При анализе всей группы (n = 121) пациентов по поражению коронарного русла (Таблица 19), однососудистое поражение коронарного русла имели 62 (51,2%) пациента, двухсосудистое поражение – 36 (29,8%), трехсосудистое – 23 (19%). Медианное количество стенозов – 1, медианный Syntax Score составил 17.

**Таблица 19** – Ангиографические характеристики коронарного русла в группе НСКА и подгруппе ОКВ без имплантации стента

Тяжесть поражений коронарных артерий	Все пациенты (n = 121)	Группа НСКА (n = 79)	Группа нсОКВ (n = 42)	p
Однососудистое, n (%)	62 (51,2)	35 (44,3)	27 (64,3)	0,036*
Двухсосудистое, n (%)	36 (29,8)	27 (32,4)	9 (21,4)	0,144
Трехсосудистое, n (%)	23 (19)	17 (21,5)	6 (14,3)	0,466
Количество стенозов, Me (Q1–Q3)	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,051*
Индекс Syntax (Me (Q1–Q3))	17 (8–17)	20 (17–23)	17 (8–17)	< 0,001*
ТІМІ ИСКА до индекс (Me (Q1–Q3))		1 (1–2)	1 (0–2)	0,255
МВГ ИСКА до индекс (Me (Q1–Q3))		0 (0-1)	0 (0–1)	0,643
ТТГ до (Me (Q1–Q3))		3 (3–4)	4 (3–4)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.				

В результате анализа исходных ангиографических данных по поражению коронарного русла в подгруппе ОКВ без стента отмечается более широкое распространение однососудистого поражения коронарного русла, чем в группе НСКА ( $p = 0,036$ ), что также отражается при анализе количества ( $p = 0,051$ ) и значения индекса Syntax Score ( $p < 0,001$ ). При первичной КАГ состояние перфузии эпикардиальной ИСКА по шкале TIMI была сопоставима между подгруппами ( $p = 0,255$ ), тогда как выраженность тромбоза по шкале TTG была выше в подгруппе ОКВ ( $p < 0,001$ ).

После проведения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ отмечается небольшое, но значимое преимущество в состоянии эпикардиального кровотока в группе ОКВ при оценке шкалы TIMI ( $p < 0,001$ ), преимущество демонстрируется и при оценке микрососудистой перфузии по шкале MBG после первичного вмешательства ( $p = 0,04$ ).

Кроме того, при анализе резольюции сегмента  $ST \geq 70\%$  также отмечается преимущество в группе ОКВ без стента (51 (64,6%) против 39 (92,9%); ОШ 7,1, 95% ДИ: 2–25,2;  $p < 0,001$ ).

Между оцениваемыми признаками установлена связь средней силы ( $V = 0,309$ ) (Таблица 20).

**Таблица 20** – Сравнительная характеристика ангиографических данных пациентов и резольюции сегмента ST после выполнения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в подгруппе ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
<i>После процедуры ЧКВ / «индексной» процедуры</i>			
ТІМІ после индекс для ОКВ / прямого для НСКА (Me (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	< 0,001
МВG после индекс для ОКВ / прямого для НСКА (Me (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–2)	0,04*
Резолюция сегмента $ST \geq 70\%$	51 (64,6)	39 (92,9)	< 0,001*
* Статистическая значимость различий.			

По частоте применения ТЛТ на догоспитальном этапе и доли пациентов с признаками спонтанной реперфузии в ИСКА между группой НСКА

и подгруппой ОКВ без стента значимых отличий не было. В случае неэффективности ТЛТ и пациентам без ТЛТ выполнялось механическое восстановление кровотока. В группе ОКВ у большинства пациентов – 31 (75,6%) – применялась МИМС, однако разницы в частоте применения транслюминальной баллонной ангиопластики или катетеров МВА с целью восстановления антеградного коронарного кровотока обнаружено не было (Таблица 21).

**Таблица 21** – Сравнительная характеристика частоты применения ТЛТ, устройств для восстановления кровотока между группой НСКА и подгруппой ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
Спонтанная реперфузия, n (%)	10 (12,7)	10 (23,8)	0,130
Применение ТЛТ, n (%)	17 (21,5)	8 (19)	0,817
МИМС, n (%)	0 (0)	31 (75,6)	< 0,001*
Баллонная ангиопластика, n (%)	38 (52,8)	19 (46,3)	0,511
Тромбэкстракция, n (%)	32 (40,5)	22 (52,4)	0,211
* Статистическая значимость различий.			

Контрольная КАГ выполнялась в среднем через 6 суток. На ней сохраняются высокие значения эпикардиальной кровотока по шкале TIMI ( $p = 0,035$ ) и очевидное преимущество в микрососудистой перфузии по шкале MBG ( $p = 0,003$ ) в подгруппе ОКВ без стента в сравнении с группой НСКА (Таблица 22).

По встречаемости частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока в виде анализа комбинированного ангиографического показателя эпикардиального кровотока по TIMI и тканевой миокардиальной перфузии по MBG установлено, что ангиографические показатели кровотока TIMI 3 в сочетании с миокардиальной перфузией MBG 2–3 статистически значимо чаще регистрировали в подгруппе ОКВ без стента, чем в группе НСКА (54 (68,4%) и 39 (92,9%); ОШ 6, 95% ДИ: 1,7–21,3;  $p = 0,003$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ( $V = 0,277$ ).

**Таблица 22** – Ангиографические критерии степени эпикардиального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии после выполнения ЧКВ в группе НСКА и подгруппе ОКВ без имплантации стента

Показатель	НСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	p
ТІМІ до индекс (Ме (Q1–Q3))	1 (1–2)	1 (0–2)	0,255
МВG до индекс (Ме (Q1–Q3))	0 (0–1)	0 (0–1)	0,643
ТІМІ после прямого для НСКА и контроль для нсОКВ (Ме (Q1–Q3))	3 (3–3)	3 (3–3)	0,035*
МВG после прямого для НСКА и контроль для нсОКВ (Ме (Q1–Q3))	2 (1–2)	2 (2–3)	0,003*
Число пациентов с комбинированным показателем ТІМІ 3, МВG 2–3, n (%)	54 (68,4)	39 (92,9)	0,003*
* Статистическая значимость различий.			

Анализируя состояние коронарного кровотока и миокардиальной перфузии в подгруппе ОКВ без имплантации стента на контрольном исследовании, отмечено: у большей части пациентов сохраняется состояние эпикардиального коронарного кровотока ТІМІ 3 и миокардиальной перфузии МВG 2, и при этом происходит резорбция тромботических масс в сравнении с группой НСКА (Таблица 23).

**Таблица 23** – Динамика регрессии внутрикоронарного тромбоза после проведенного лечения в подгруппе ОКВ без имплантации стента

Показатель	При первичной КАГ	При контрольной КАГ	p
ТТG (Ме (Q1–Q3))	4 (3–4)	0 (0–1)	< 0,001*
ТТG градация 1, n (%)	0 (0)	5 (11,9)	0,055*
ТТG градация 2, n (%)	0 (0)	6 (14,3)	0,026*
ТТG градация 3, n (%)	11 (26,2)	2 (4,8)	0,022*
ТТG градация 4, n (%)	25 (59,5)	0 (0)	< 0,001*
ТТG градация 5, n (%)	6 (14,3)	2 (4,8)	0,289
* Статистическая значимость различий.			

В результате проведенного лечения получено статистически значимое снижение выраженности внутрикоронарного тромбоза в подгруппе ОКВ без стента при проведении контрольной КАГ ( $p < 0,001$ ). К моменту проведения

контрольной КАГ у 40 (95,2%) пациентов выраженность коронарного тромбоза снизилась, у 2 (4,8%) выраженность коронарного тромбоза увеличилась. Согласно полученным результатам, методика ОКВ показала свою эффективность в снижении выраженности массивного внутрикоронарного тромбоза, что отмечается при анализе частоты градации TTG 3 ( $p = 0,022$ ) и TTG 4 ( $p < 0,001$ ), но не было значимым при анализе градации TTG 5 ( $p = 0,289$ ) (см. Таблицу 23).

После проведенного лечения в госпитальном периоде характеристики ЭхоКГ у пациентов между подгруппами ИСКА и ОКВ без стента были сопоставимы между собой, в том числе при анализе ФВ ( $p = 0,581$ ), КДО ( $p = 0,209$ ), КСО ( $p = 0,785$ ) (Таблица 24).

**Таблица 24** – Характеристика динамики фракции выброса после проведенного лечения в зависимости от группы лечения

Показатель	Методика лечения		p
	ИСКА (n = 79)	нсОКВ (n = 42)	
ФВ (M ± SD, 95% ДИ)	49,2 ± 10,1 (46,8–51,5)	48,1 ± 7,4 (45,5–50,7)	0,581
КДО (Me (Q1–Q3)), мл	130 (113,5–154)	117,5 (98–143)	0,209
КСО (Me (Q1–Q3)), мл	64 (46–90)	65 (51–86)	0,785

Кардиальные осложнения оценивались в госпитальном периоде и в течение 30 суток. Значимого различия в частоте развития МАСЕ между группами не выявлено. Ни одному из пациентов в подгруппе ОКВ без стента не потребовалось проведение повторной экстренной КАГ и реваскуляризации ИСКА в периоде между «индексной» процедурой и контрольной (Таблица 25).

**Таблица 25** – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном и ближайшем отдаленном периоде

Показатель	нсОКВ (n = 42)	ИСКА (n = 79)	p
МАСЕ, n (%)	2 (4,8)	4 (5,1)	1,000
Смерть, n (%)	1 (2,4)	2 (2,5)	1,000
Повторный ИМ, n (%)	0 (0)	1 (1,3)	1,000
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (2,4)	1 (1,3)	0,647
Большие кровотечения, n (%)	1 (2,4)	2 (2,5)	1,000

### 3.7. Сравнительный анализ отдаленных результатов подгруппы отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента и группы немедленного стентирования коронарных артерий

#### Анализ фракции выброса левого желудочка

При анализе динамики ФВ в госпитальном периоде в зависимости от группы лечения среднее значение ФВ после проведенного лечения составило 49,2% в группе НСКА и 48,1% в подгруппе ОКВ без имплантации стента, без статистической разницы между подгруппами ( $p = 0,581$ ). КДО и КСО изучаемых подгрупп до проведенного лечения были сопоставимы.

В отсроченном периоде наблюдения для анализа были доступны данные 61 (77,2%) пациента группы НСКА и 32 (76,2%) пациентов подгруппы ОКВ без имплантации стента. В среднем через 46 месяцев средние значения ФВ в группе НСКА составили 48,2%, в группе ОКВ без имплантации стента – 56,6%, с преимуществом в группе ОКВ ( $p = 0,001$ ). Кроме того, в подгруппе ОКВ без стента при контрольном исследовании выявлялись меньшие значения КДО ( $p = 0,005$ ) и КСО ( $p = 0,026$ ) по сравнению с группой НСКА (Таблица 26).

**Таблица 26** – Характеристика динамики фракции выброса в отдаленном периоде в зависимости от группы лечения

Показатель	Методика лечения		p
	НСКА (n = 61)	нсОКВ (n = 32)	
ФВ при контрольном исследовании (M ± SD, 95% ДИ)	48,2 ± 7,7 (44,7–51,7)	56,6 ± 6 (53,3–60)	0,001*
КДО при контрольном исследовании (Me (Q1–Q3)), мл	146 (130,5–187)	104 (91,5–123,5)	0,005*
КСО при контрольном исследовании (Me (Q1–Q3)), мл	79,5 (48–95)	45 (42–52)	0,026*
* Статистическая значимость различий.			

При анализе отдаленных результатов, согласно полученным данным, частота МАСЕ составила 14,3% в подгруппе ОКВ без стента и 22,8% в группе НСКА, без статистической разницы между подгруппами ( $p = 0,341$ ). Показатели

частоты общей смертности (9,5 и 11,4%;  $p = 1,000$ ), повторного ИМ (2,4 и 5,1%;  $p = 0,657$ ), необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда (2,4 и 6,3%;  $p = 0,663$ ) были без статистической разницы между подгруппами ОКВ без имплантации стента и НСКА (Таблица 27).

**Таблица 27** – Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном и отсроченном периоде наблюдения

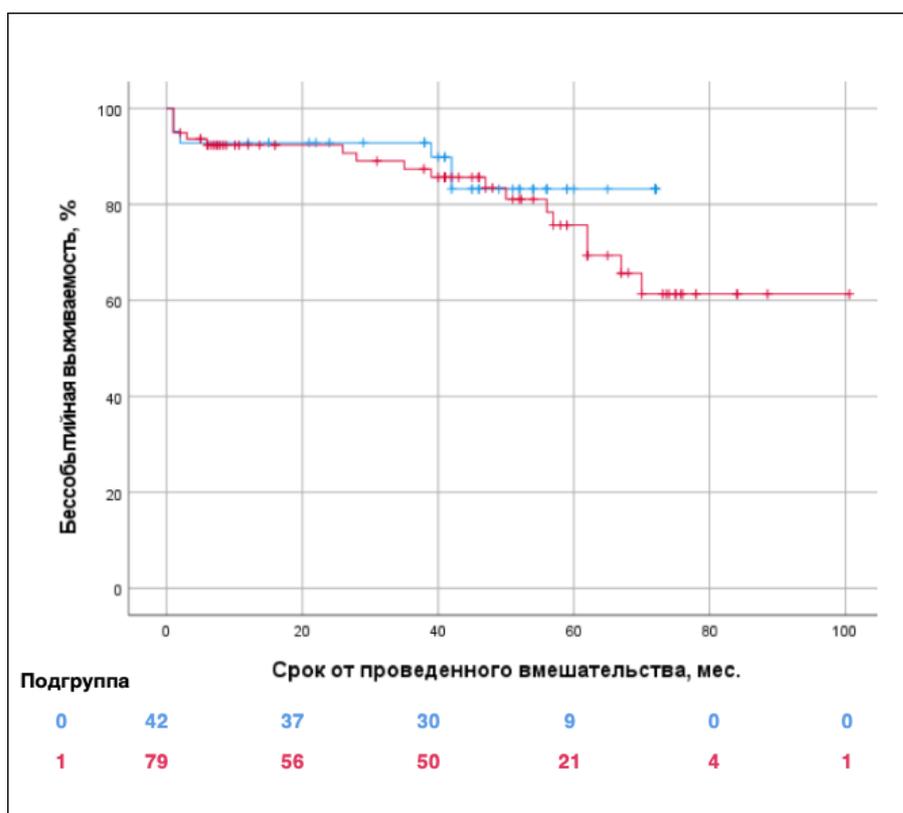
Показатель	нсОКВ (n = 42)	НСКА (n = 79)	p
МАСЕ, n (%)	6 (14,3)	18 (22,8)	0,349
Смерть, n (%)	4 (9,5)	9 (11,4)	1,000
Повторный ИМ, n (%)	1 (2,4)	4 (5,1)	0,657
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (2,4)	5 (6,3)	0,663
Большие кровотечения, n (%)	2 (5,2)	4 (5)	1,000

Клинические примеры применения методики отсроченного вмешательства, не завершившиеся имплантацией стента, приведены в Главе 4.

### **Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ)**

Зависимость риска развития МАСЕ от исходной группы лечения (нсОКВ/НСКА), оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ( $p = 0,349$ ).

Средний срок развития МАСЕ в подгруппе ОКВ без имплантации стента был  $63,9 \pm 3,1$  мес., а в группе НСКА –  $78,7 \pm 4,3$  мес. (Рисунок 34).

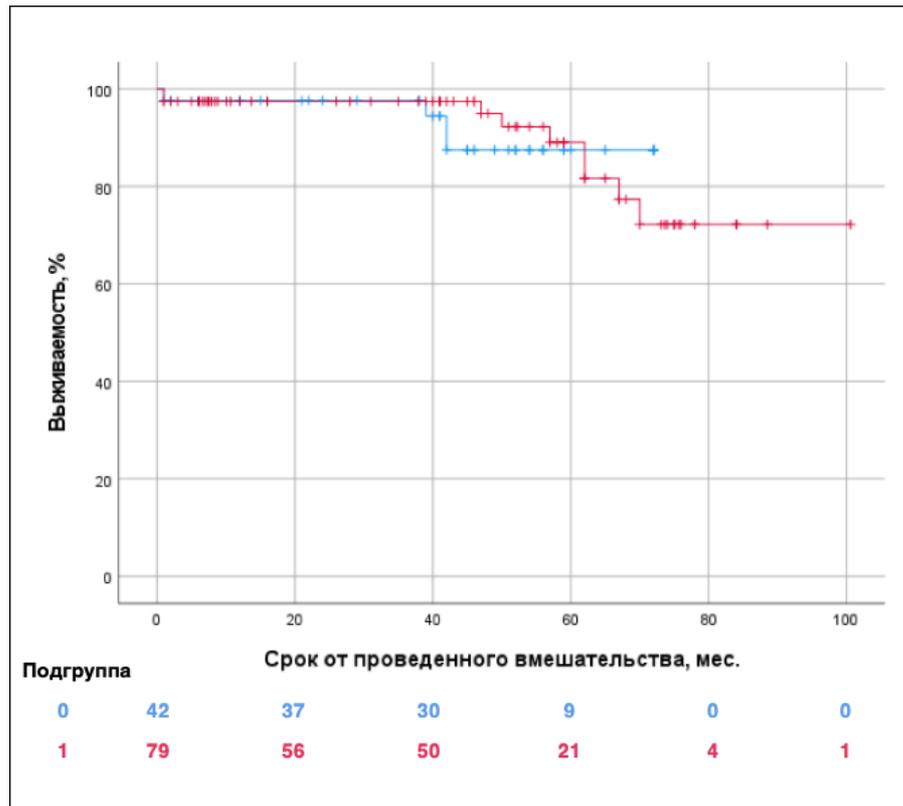


**Рисунок 34** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (MACE) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов нсОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

### Общая смертность

При оценке выживаемости у пациентов после проведенного вмешательства в зависимости от группы лечения статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,894$ ).

Средний срок смертности в группе ОКВ без имплантации стента составил  $67,2 \pm 2,3$  мес., в группе НСКА –  $88,1 \pm 3,7$  мес. (Рисунок 35).

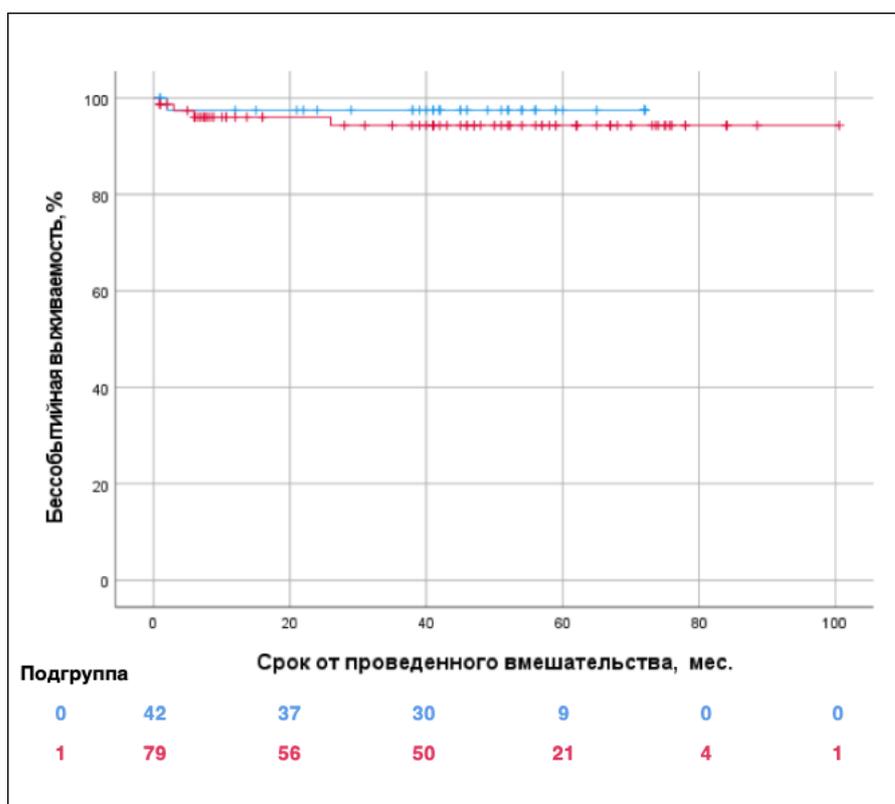


**Рисунок 35** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов нсОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

### Повторный инфаркт миокарда

Зависимость риска повторного ИМ от исходной группы лечения (нсОКВ/НСКА), оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически незначимой ( $p = 0,472$ ).

Средний срок развития повторного ИМ в группе ОКВ без имплантации стента был  $70,3 \pm 1,7$  мес., в группе НСКА –  $95,4 \pm 2,5$  мес. (Рисунок 36).

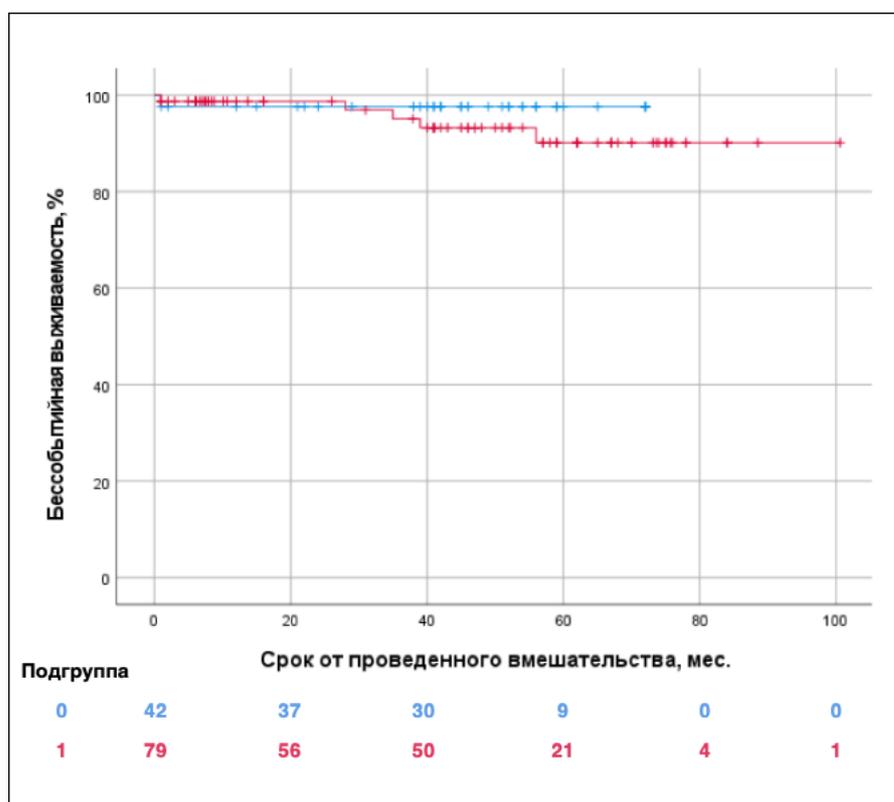


**Рисунок 36** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (повторный ИМ) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов нсОКВ показана синим цветом, группа пациентов НСКА – красным)

### Повторная реваскуляризация целевого сосуда

Зависимость риска повторной реваскуляризации целевого сосуда (TVR) от исходной группы лечения, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически незначимой ( $p = 0,324$ ).

Средний срок развития TVR в подгруппе ОКВ без имплантации стента составил  $70,3 \pm 1,7$  мес., в группе НСКА –  $94,27 \pm 2,7$  мес. (Рисунок 37).



**Рисунок 37** – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие бессобытийную (TVR) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов неОКВ показана синим цветом, группа пациентов ИСКА – красным)

### **3.8. Прогнозирование развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST**

Для построения математической модели массивного коронарного тромбоза в анализ были включены клинические и лабораторные данные 78 пациентов, имеющих незначительную степень тромботической нагрузки ИСКА (TTG 0–2) и 159 пациентов с высокой тромботической нагрузкой. Всего проанализировано 237 пациентов с ИМпST. Средний возраст исследуемых составил 67 лет, 80% – мужчины (Таблица 28). При анализе исходных данных установлено, что группы были сбалансированы по таким параметрам, как возраст ( $p = 0,681$ ), мужской пол ( $p = 0,202$ ), курение ( $p = 0,535$ ), ИМТ ( $p = 0,276$ ). По наличию сопутствующей АГ ( $p = 0,486$ ) и СД ( $p = 0,683$ ) также не было отмечено, ожидаемой, значимой разницы. Однако в группе массивного коронарного тромбоза, по сравнению с группой немассивного тромбоза, удалось установить меньшую

распространенность возникновения ИМ в бассейне ОВ (8,2% против 28,2%;  $p < 0,001$ ) и ВТК (0,6% против 16,7%;  $p < 0,001$ ), большую частоту возникновения инфаркта в бассейне ПКА (39,6% против 9%;  $p < 0,001$ ), соответственно, с закономерными изменениями при анализе частоты бокового (8,2% против 29,5%;  $p < 0,001$ ), заднего (0,6% против 15,4%;  $p < 0,001$ ) и нижнего (39,6% против 9%;  $p < 0,001$ ) ИМ на ЭКГ.

**Таблица 28** – Первичные клинические и инструментальные данные

Показатель	Массивный коронарный тромбоз (n = 159)	Немассивный коронарный тромбоз (n = 78)	p
Возраст (M ± SD, 95% ДИ), лет	56 ± 12,7 (54–58)	66,4 ± 12,6 (65–67)	0,681
Мужской пол, n (%)	128 (80,5)	68 (87,2)	0,202
Курение, n (%)	87 (54,7)	46 (58,9)	0,535
Артериальная гипертензия, n (%)	115 (72,3)	53 (67,9)	0,486
Сахарный диабет, n (%)	33 (20,8)	18 (23,1)	0,683
ИМТ (Me (Q1–Q3)), кг/м <sup>2</sup>	28 (25–30,5)	25,5 (20,6–28,8)	0,276
Срок ИМ (Me (Q1–Q3)), часы	3 (2,5–5)	3 (2,5–4)	0,08
ИСКА:			
- ствол ЛКА, n (%)	5 (3,1)	3 (3,8)	0,720
- ПМЖВ, n (%)	77 (48,4)	33 (42,3)	0,375
- ОВ, n (%)	13 (8,2)	22 (28,2)	< 0,001
- ВТК, n (%)	1 (0,6)	13 (16,7)	< 0,001
- ПКА, n (%)	63 (39,6)	7 (9)	< 0,001
Локализация ИМ:			
- передний ИМ, n (%)	82 (51,6)	36 (46,2)	0,433
- боковой ИМ, n (%)	13 (8,2)	23 (29,5)	< 0,001
- задний ИМ, n (%)	1 (0,6)	12 (15,4)	< 0,001
- нижний ИМ, n (%)	63 (39,6)	7 (9)	< 0,001

Анализ исходных лабораторных данных показал: в группе массивного коронарного тромбоза, по сравнению с группой немассивного тромбоза, обнаружены значимые различия по таким показателям, как общий билирубин

( $p = 0,008$ ), число крупных тромбоцитов ( $p = 0,011$ ), а также по значению МНО ( $p = 0,054$ ) и фибриногена ( $p = 0,02$ ) (Таблица 29).

**Таблица 29** – Первичные лабораторные данные

Показатель	Массивный коронарный тромбоз (n = 159)	Немассивный коронарный тромбоз (n = 78)	p
Глюкоза (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	6,7 (5,6–8,4)	6,8 (5,8–8,8)	0,723
Общий белок (Ме (Q1–Q3)), г/л	71 (67–75)	72 (67–76)	0,519
КФК (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	724 (355–1379)	1229 (612–1855)	0,11
КФК-МВ (Ме (Q1–Q3)), МЕ/л	80 (37–150)	113,3 (57,3–219,1)	0,372
Холестерин (M ± SD, 95% ДИ), ммоль/л	5,45 ± 1,4 (5,2–5,7)	5,8 ± 1 (5,5–5,7)	0,18
Гиперлипидемия, n (%)	101 (63,5)	58 (74,4)	0,1
Триглицериды (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,6 (1,3–2,7)	1,6 (1,3–2,5)	0,766
ЛПНП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	2,4 (2–3,8)	2,2 (2–3,8)	0,753
ЛПВП (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	1,1 (0,8–1,4)	0,9 (0,8–1,2)	0,733
Общий билирубин (Ме (Q1–Q3)), ммоль/л	11,1 (7,4–18,9)	9,2 (6,4–13,8)	0,008*
Эритроциты (M ± SD, 95% ДИ), 10 <sup>12</sup> /л	4,6 ± 0,7 (4,4–4,7)	4,6 ± 0,6 (4,4–4,8)	0,472
Ср. объем эритроцита (Ме (Q1–Q3)), фл	86 (80,1–91,8)	87 (79–93)	0,387
Гемоглобин (Ме (Q1–Q3)), г/л	139 (128–152)	144 (131–151)	0,234
Гематокрит (Ме (Q1–Q3)), %	41,6 (36,5–44,5)	41,7 (38–44)	0,968
Гранулоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	7,5 (5,7–8,7)	7,7 (6,3–8,2)	0,845
Лимфоциты (Ме (Q1–Q3)), %	21 (15,3–27,1)	18,6 (14–27)	0,688
Тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	238 (203,5–286)	238 (204–288)	0,904
Тромбокрит (Ме (Q1–Q3)), %	18,4 (17–26,7)	23,4 (17,3–32,1)	0,195
Средний объем тромбоцита (Ме (Q1–Q3)), фл	7,8 (7,1–8,4)	7,7 (7–8)	0,124
Крупные тромбоциты (Ме (Q1–Q3)), %	14 (12,1–20,8)	11,9 (9,7–16)	0,011*
Лейкоциты (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	10,1 (7,9–13,6)	9,7 (5,3–18,3)	0,624
Нейтрофилы (Ме (Q1–Q3)), 10 <sup>9</sup> /л	5,8 (4,3–8,2)	5,7 (4,5–8)	0,771
МНО (Ме (Q1–Q3))	1,1 (1,03–1,17)	1,08 (1,02–1,15)	0,054*
АЧТВ (Ме (Q1–Q3)), с	29,4 (26,5–33,2)	27,2 (25,4–29,7)	0,175
Фибриноген (Ме (Q1–Q3)), г/л	4,2 (3,4–5,2)	3,8 (3,0–4,5)	0,02*
* Статистическая значимость различий.			

В дальнейшем была предпринята попытка создать математическую модель, позволяющую предсказывать вероятность развития массивного коронарного тромбоза в зависимости от различных клинических и лабораторных показателей. В результате пошагового отбора факторов методом исключения получена логистическая функция (1), включающая 5 предикторов:

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -3,69 + 0,002 * X_{\text{тромб}} + 0,578 * X_{\text{МНО}} + 0,062 * X_{\text{АЧТВ}} + 2,09 * X_{\text{нижний}} + 0,086 * X_{\text{бил\_общ}};$$
(1)

где  $p$  – вероятность развития массивного коронарного тромбоза (в долях единицы);  $X_{\text{тромб}}$  – количество тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ );  $X_{\text{МНО}}$  – международное нормализованное отношение;  $X_{\text{АЧТВ}}$  – активированное частичное тромбопластиновое время (с);  $X_{\text{нижний}}$  – нижний инфаркт миокарда (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{бил\_общий}}$  – общий билирубин сыворотки крови (мкмоль/л).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, наличие нижнего ИМ по данным электрокардиограммы, а также увеличение количества тромбоцитов, МНО, АЧТВ, как и значение общего билирубина имеют прямую связь с вероятностью возникновения массивного коронарного тромбоза.

Полученная прогностическая модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Согласно коэффициенту детерминации Найджеркерка, модель (1) учитывает 30% факторов, определяющих развитие массивного коронарного тромбоза.

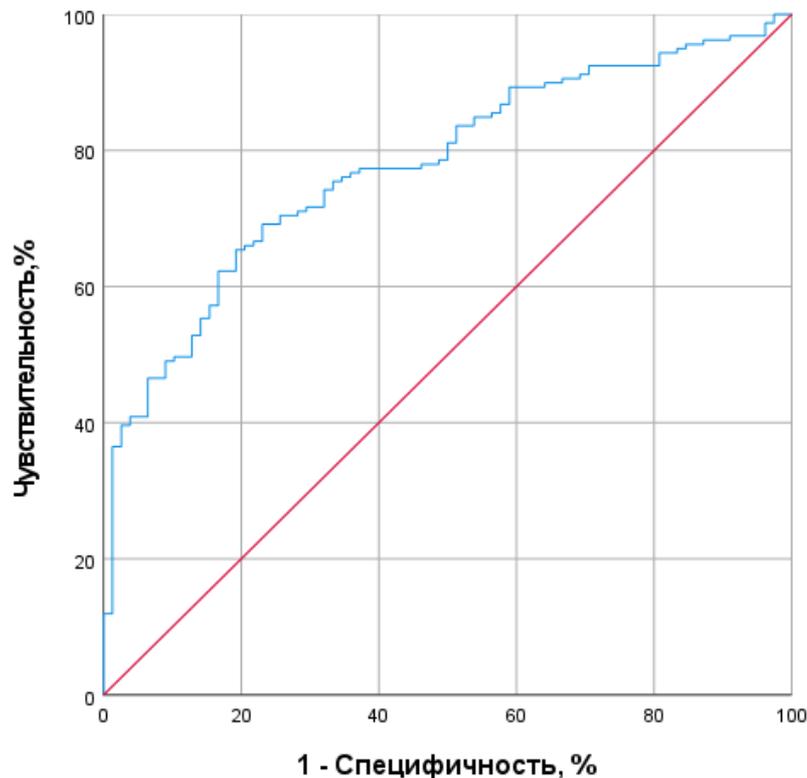
В Таблице 30 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами развития массивного коронарного тромбоза.

**Таблица 30** – Оценка связи предикторов модели (1) с шансами развития массивного коронарного тромбоза

Предиктор	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
Тромбоциты	1,001 (0,99–1,003)	0,700	1,002 (0,99–1,01)	0,424
МНО	2,4 (0,62–8,9)	0,207	1,8 (0,56–5,6)	0,323
АЧТВ	1,07 (1,02–1,12)	0,004	1,06 (1,02–1,11)	0,006*
Нижний ИМ	6,7 (2,9–15,4)	< 0,001*	8,1 (3,37–19,44)	< 0,001*
Билирубин общий	1,07 (1,02–1,12)	0,003*	1,1 (1,04–1,15)	0,001*

\* Связь с предиктором статистически значима.

С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции P. Полученная кривая отображена на Рисунке 38.



**Рисунок 38** – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза массивного коронарного тромбоза от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила  $0,777 \pm 0,03$  (95% ДИ: 0,718–0,836). Значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,611. Пациентам со

значениями  $P$ , равными 0,611 или выше, предсказывался высокий риск массивного коронарного тромбоза. При  $P < 0,611$  прогнозировался низкий риск массивного коронарного тромбоза. Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cut-off составила 70,4% (112 верных прогнозов из 159 случаев наличия массивного коронарного тромбоза), специфичность была 74,4% (58 верных прогнозов из 78 случаев отсутствия массивного коронарного тромбоза). Общая диагностическая эффективность – 71,7%.

Согласно результатам, модель прогноза массивного коронарного тромбоза на основе таких показателей, как тромбоциты, МНО, АЧТВ, общий билирубин и наличие нижнего ИМ обеспечивает точность предсказаний в 71,7%. Независимыми предикторами массивного коронарного тромбоза является наличие нижнего ИМ и уровень общего билирубина.

Ниже приведен клинический пример применения модели.

### ***Клинический пример № 1***

Пациент Л., 58 лет, поступил в блок реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных в РСЦ г. Мытищи (доставлен бригадой скорой медицинской помощи) 10.09.2016 в 14.00 с жалобами на выраженную загрудинную боль с иррадиацией в левую руку, левую лопатку, а также на общую слабость, головокружение. Из анамнеза известно, что возникновение симптомов пациент отметил в 12.30, лечился самостоятельно. При возрастании болей пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи, на ЭКГ наблюдается подъем сегмента ST в отведениях II, III AVF, реципрокное снижение сегментов ST в отведениях I, AVL. Верифицирован острый нижний ИМпST, что в дальнейшем было подтверждено анализом на тропонин I. На догоспитальном этапе пациент получал стандартное лечение при ИМпST, состояние пациента оценивалось как тяжелое. При осмотре: сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Температура тела при осмотре 36,8 °С. В легких при аускультации жесткое дыхание, хрипов нет над всей поверхностью легких. ЧДД – 19 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, пульс 80 уд/мин., АД 140/90 мм рт. ст,  $SpO_2$

97%. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет. Стул и диурез в норме. При поступлении были проведены общий, биохимический анализы крови, а также анализ коагулограммы: КФК 656 ед/л, КФК-МВ 67 ед/л, ЛДГ 245 ед/л, общий билирубин 9,3 мкмоль/л, тромбоциты  $217 \times 10^9$ , МНО 1,03, АЧТВ 28,9 с.

Соответственно, у данного пациента были установлены следующие значения факторов, учитываемых при расчете риска развития массивного коронарного тромбоза:

- количество тромбоцитов ( $X_{\text{тромб}} = 217 * 10^9 / \text{л}$ );
- значение МНО ( $X_{\text{МНО}} = 1,03$ );
- значение АЧТВ ( $X_{\text{АЧТВ}} = 28,9 \text{ с}$ );
- наличие нижнего ИМ на ЭКГ ( $X_{\text{нижний}} = 1$ );
- значение общего билирубина ( $X_{\text{бил\_общ}} = 9,3 \text{ мкмоль/л}$ ).

Подставив полученные значения переменных в формулу (1), мы рассчитали риск развития массивного коронарного тромбоза, который составил 0,88. В связи с тем что полученное значение превышает 0,611, было сделано предположение о наличии высокого риска развития массивного коронарного тромбоза.

Впоследствии пациенту была проведена КАГ, отмечена острая магистральная тромботическая окклюзия в средней трети ПКА. После проведения аспирационной тромбэктомии выявлен массивный коронарный тромбоз в средней трети ПКА (ТТГ-4). Пациенту было проведено ОКВ при контрольной КАГ на 6-й день, пациент выписан на 10-й день с улучшением.

### ***Клинический пример № 2***

Пациент Б., 65 лет, поступил в блок реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных в РСЦ г. Мытищи (доставлен бригадой скорой медицинской помощи) 30.11.2017 в 20.20 с жалобами на острую боль за грудиной, чувство нехватки воздуха, головокружение, общую слабость. Из анамнеза известно, что настоящие симптомы появились в 19.00 после небольшой

физической нагрузки, лечился самостоятельно. В 19.30 пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи, на ЭКГ – элевация сегмента ST в отведениях I, II, V2–V4, реципрокные изменения в III и aVF до 2 мм. Диагноз острого переднего ИМпST в дальнейшем был подтвержден анализом крови на тропонин I. На догоспитальном этапе пациент получал стандартное лечение, состояние пациента оценивалось как тяжелое. При осмотре: сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. При осмотре температура тела 36,8 °С. В легких при аускультации жесткое дыхание, хрипов нет. ЧДД – 20 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, пульс 87 уд/мин., АД 135/90 мм рт. ст, SPO<sub>2</sub> 96%. Периферических отеков нет. При поступлении были проведены общий, биохимический анализы крови, анализ коагулограммы: КФК 968 ед/л, КФК-МВ 98 ед/л, ЛДГ 312 ед/л, общий билирубин 13 мкмоль/л, тромбоциты  $226 \times 10^9$ , МНО 1,0, АЧТВ 25,8 с.

Соответственно, у данного пациента были установлены следующие значения факторов, учитываемых при расчете риска развития массивного коронарного тромбоза:

- количество тромбоцитов ( $X_{\text{тромб}} = 226 \times 10^9 / \text{л}$ );
- значение МНО ( $X_{\text{МНО}} = 1,0$ );
- значение АЧТВ ( $X_{\text{АЧТВ}} = 25,8$  с);
- отсутствие нижнего ИМ ( $X_{\text{нижний}} = 0$ ).
- значение общего билирубина ( $X_{\text{бил\_общ}} = 13$  мкмоль/л)

Подставив полученные значения переменных в формулу (1) был рассчитан риск развития массивного коронарного тромбоза, который составил 0,51. В связи с тем, что полученное значение не превышает 0,611, было сделано предположение о наличии низкого риска развития массивного коронарного тромбоза.

Пациенту была проведена КАГ, отмечена окклюзия ПМЖВ, после проведения коронарного проводника, выявлен невыраженный коронарный тромбоз в ПМЖВ (ТТG-2). Было проведено стандартное ЧКВ, пациент выписан на 8 день с улучшением.

## ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ СПЕЦИФИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

### 4.1. Представление массивного коронарного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии у пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и результат эндоваскулярного лечения с применением методики отсроченного коронарного вмешательства с имплантацией стента

#### *Клинический пример № 1*

Больная 56 лет поступила в блок реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных в РСЦ г. Мытищи 16.02.2018 в 5.45 с жалобами на чувство остаточного дискомфорта за грудиной (по числовой шкале боли оценка «4» из 10 баллов, где «0» баллов – отсутствие боли, а «10» баллов – невыносимая боль).

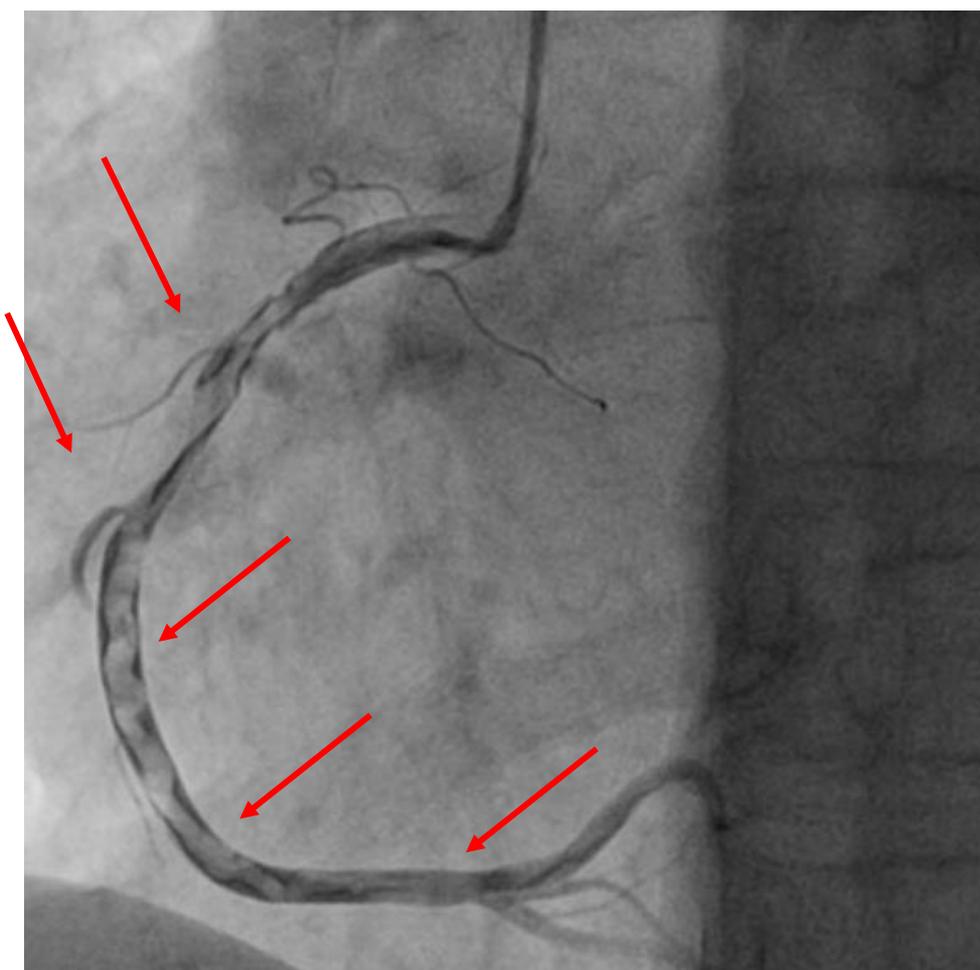
Из анамнеза известно, что ранее пациентка считала себя здоровой, АД не контролировала, на фоне полного благополучия примерно в 4 утра возникли интенсивные давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку.

Вызвана бригада скорой медицинской помощи, на ЭКГ врачами скорой медицинской помощи зарегистрирована элевация сегмента ST II, III, AVF, реципрокные депрессии в I, AVL, верифицирован острый ИМ. На госпитальном этапе применялась стандартная терапия, включающая в себя морфин, аспирин, тикагрелор – нагрузочная доза 180 мг. На момент поступления состояние средней тяжести. Жалобы на чувство остаточного дискомфорта за грудиной (по числовой шкале боли оценка «4» из 10 баллов).

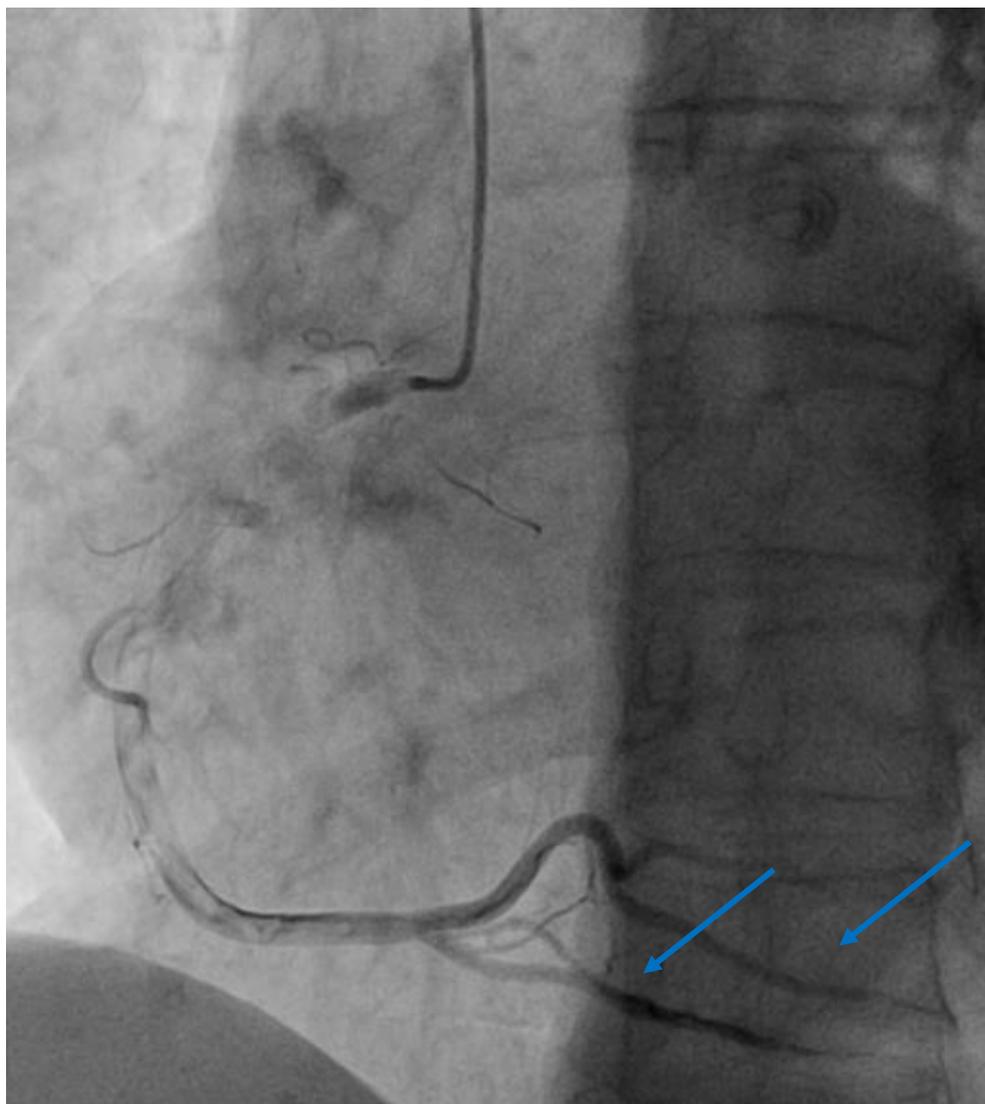
Кожные покровы обычной окраски, отеков нет. Дыхание в легких жесткое, в нижних отделах легких выслушиваются влажные хрипы. ЧДД – 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ЧСС – 77 в минуту. АД 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Дизурических явлений нет. На ЭКГ при поступлении отмечается резольюция сегмента ST > 50% в отведениях II, III, AVF, с сохранением реципрокных депрессии в I, AVL до 2 мм. В биохимическом анализе крови КФК

456 ед/л (N 24–170), КФК-МВ 81 ед/л (N 0–25). Поставлен диагноз (6.05.2016): острый нижний инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST.

В экстренном порядке выполнена диагностическая КАГ: ярко выраженный правый тип коронарного кровоснабжения, в передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви ЛКА значимого стенотического поражения не выявлено. В проксимальной трети ПКА определяется выраженная потеря просвета преимущественно за счет тромботических масс, на протяжении среднего и дистального сегмента визуализируются выраженные тромботические массы, соответствующие градации 5 ангиографической классификации коронарного тромбоза TTG (тотальный коронарный тромбоз), с потерей просвета артерии до 60–70%, однако сохраняется кровоток на уровне TIMI 2/3 (Рисунки 39, 40).



**Рисунок 39** – Массивный тромбоз (TIMI Thrombus Grade 5) инфаркт-связанной правой коронарной артерии на всем ее протяжении (красными стрелками указаны тромботические массы)



**Рисунок 40** – Кровоток в инфаркт-связанной правой коронарной артерии соответствует градации 2–3 по классификации TIMI (синими стрелками указано заполнение контрастным веществом дистального сегмента правой коронарной артерий)

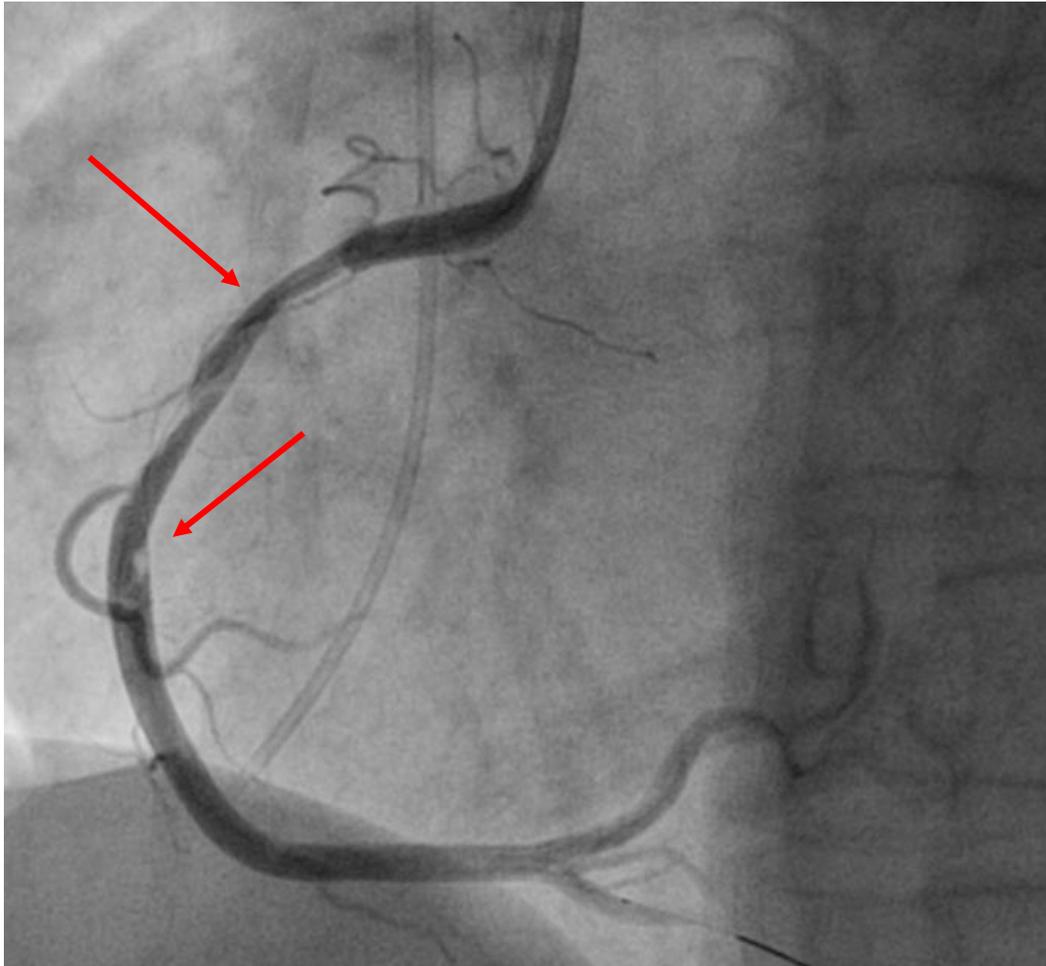
На основании полученных ангиографических данных, клинической картины и ЭКГ-изменений было решено начать инфузию ингибиторов GP IIb/IIIa – препарат эптифибатид болюсно введен в дозе 180 мкг/кг, через 10 мин после первого болюса было введено еще 180 мкг/кг. Одновременно с первым болюсом началась непрерывная инфузия препарата в дозе 2 мкг/кг/мин.

В качестве антикоагулянта использовали непрерывное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг до достижения целевого уровня гепаринизации АСТ (activated clotting time) 300–350 с. Контрольная ангиография – через 10–20–30 мин: коронарный кровоток TIMI 3; жалоб ангинозного характера не отмечает. Пациентка электрически

и гемодинамически стабильная. От какой-либо манипуляции на ИСКА решено было воздержаться. Катетер, интродьюсер удален. Гемостаз – давящая повязка на 6 часов на место пункции лучевой артерии. Продолжено внутривенное непрерывное введение эптифибатида и нефракционированного гепарина натрия в срок до 48 часов плюс клопидогрел по 150 мг/сут до проведения контрольного исследования. В качестве усиления комплексной терапии с первого дня поступления в стационар до выписки назначен аторвастатин в дозировке 80 мг/сут. За время нахождения в реанимации и отделении кардиологии жалобы стенокардического характера не беспокоили.

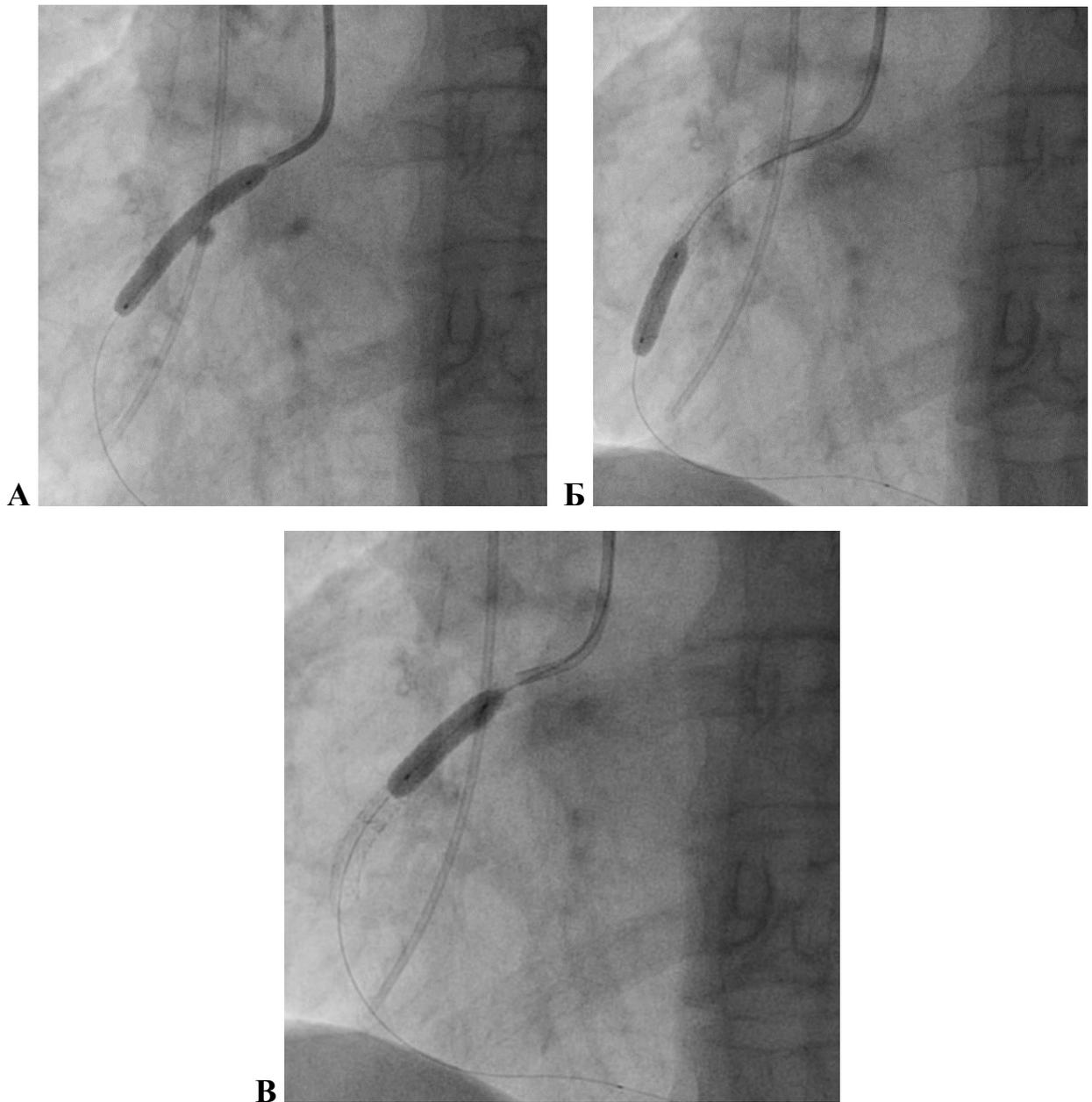
Через 6 суток – 22.02.2018 – пациентка подана в операционную для выполнения контрольной КАГ, трансрадиальным доступом выполнена катетеризация ПКА. На серии полученных ангиограмм отмечается выраженная положительная динамика в виде регрессии тромботических масс более 90% от исходного – до уровня TTG 1 (размытость и неровность контуров сосуда), коронарный кровоток сохранен на уровне TIMI 3, отмечается хорошее миокардиальное пропитывание – MBG 2, в проксимальной трети потеря просвета артерии 60%, на протяжении средней и дистальной трети просвет артерии полностью восстановлен, резидуальной потери просвета нет (Рисунок 41).

*ЭхоКГ*: Ao – 3,4 см, ЛП – 3,8 см, ПЖ – 2,6 см, ТМЖП – 1,2 см, ТЗСЛЖ в диастолу 1 см, КДО – 178 мл (до 147 мл), КСО – 81 мл (до 58 мл), ФВ – 48% (55–65%). Гипокинез нижней и задней стенок ЛЖ. Жидкости в полости перикарда нет. Аортальный клапан: регургитация в полость ЛЖ 0–I степени. Митральный клапан: регургитация I степени. Трехстворчатый клапан: без особенностей.



**Рисунок 41** – Контрольное исследование через 6 суток, остаточный тромбоз (TIMI Thrombus Grade 1) в проксимальной и средней трети инфаркт-связанной правой коронарной артерии (красными стрелками указаны тромботические массы)

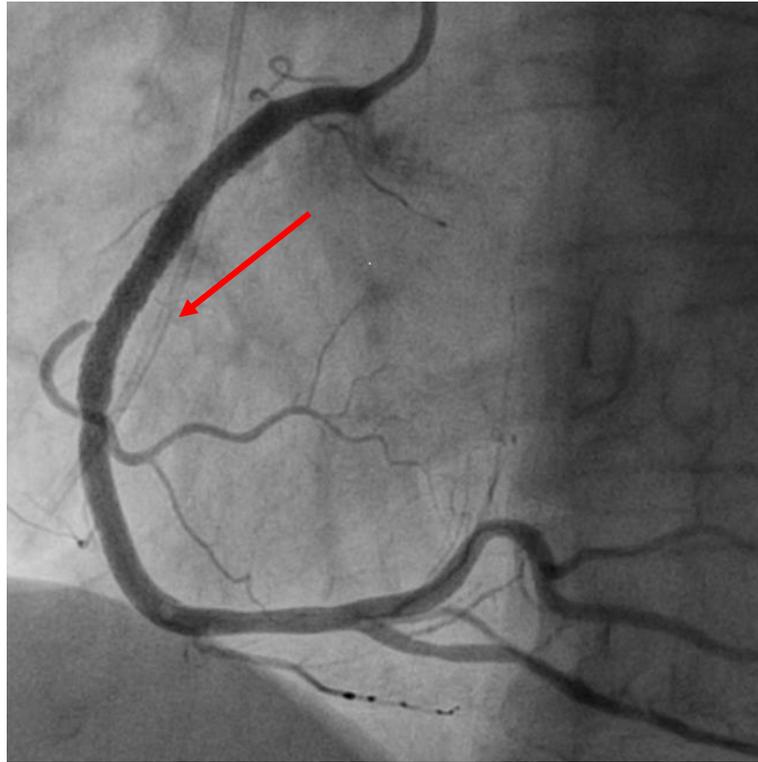
На основании полученных ангиографических данных принято решение о проведении второго этапа лечения – имплантация стента в ИСКА. Выполнено прямое стентирование стентом с лекарственным покрытием  $3,5 \times 33$  мм с последующей оптимизацией баллоном высокого давления  $4,0 \times 15$  мм (Рисунок 42).



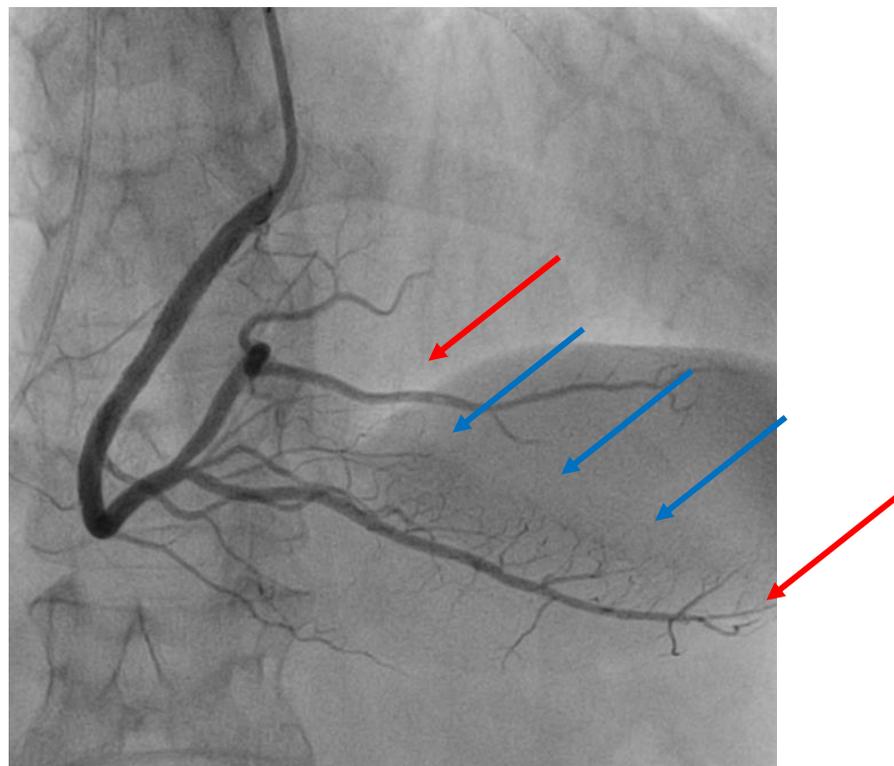
**А** – имплантация стента номинальным давлением;  
**Б и В** – оптимизация имплантированного стента баллоном высокого давления

**Рисунок 42** – Второй этап эндоваскулярного лечения инфаркт-связанной правой коронарной артерии

На контрольном исследовании результат оптимальный: мальпозиции и аппозиции ребер стента нет, краевых диссекций нет, антеградный коронарный кровоток ТІМІ 3 и миокардиальное пропитывание MBG 2 (Рисунки 43, 44).



**Рисунок 43** – Финальная ангиография правой коронарной артерии с оптимальным ангиографическим результатом имплантированного стента (красная стрелка)



**Рисунок 44** – Кровоток в инфаркт-связанной правой коронарной артерии соответствует градации 3 по классификации TIMI и миокардиальному пропитыванию уровня 2–3 по MBG (красными стрелками указано заполнение контрастным веществом дистального сегмента правой коронарной артерий, синими – миокардиальное пропитывание)

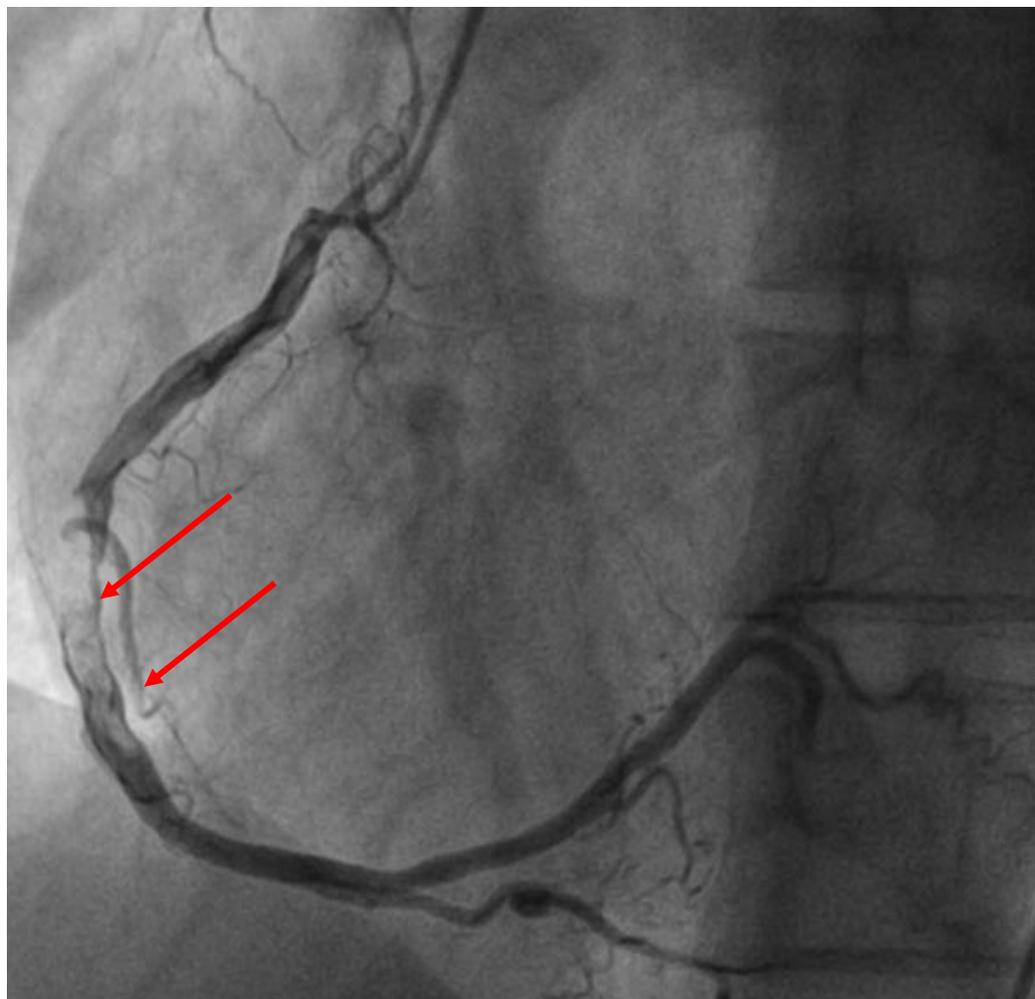
Катетер, интродьюсер удален. Гемостаз – давящая повязка на 6 часов на место пункции лучевой артерии. Продолжена терапия ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут в сочетании со стандартной дозой клопидогрела по 75 мг/сут, а также назначены  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины. В течение госпитального периода больших кардиальных осложнений и клинически значимых кровотечений отмечено не было. Пациентка выписана на 8-е сутки.

### ***Клинический пример № 2***

Больной 68 лет поступил в блок реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных в РСЦ г. Мытищи 26.05.2015 в 19.10 с жалобами на дискомфорт за грудиной, общую слабость. Из анамнеза известно, что на фоне полного благополучия около 16.30 внезапно появились слабость, головокружение, кратковременная потеря сознания с непроизвольной дефекацией. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, ситуация расценена как обморочное состояние, оказана помощь, от госпитализации отказался. Через 30–40 мин ухудшение состояния: появилась боль за грудиной, тошнота, усилилась слабость. Повторно вызвана бригада скорой медицинской помощи, на ЭКГ верифицирован острый ИМ. На догоспитальном этапе – морфин, аспирин, нагрузочная доза тикагрелора, гепарин. На момент поступления состояние тяжелое. Кожные покровы обычной окраски. Отеков нет. Дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД – 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ЧСС – 64 в минуту, АД 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Дизурических явлений нет. На ЭКГ: элевация сегмента ST II, III, AVF, реципрокные депрессии в I, AVL до 2 мм. В биохимическом анализе крови КФК 392 ед/л (N 24–170), ЛДГ 348 ед/л (N 103–227).

Поставлен диагноз (26.05.2015): острый нижний инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST. Пароксизм фибрилляции предсердий. В экстренном порядке выполнена КАГ: правый тип коронарного кровообращения; значимого стенотического поражения в системе ЛКА не выявлено; ПКА доминирующая, в средней трети резко стенозирована с наличием

массивного неокклюзирующего тромба в просвете, по ангиографической классификации коронарного тромбоза TTG 4 (продольный размер тромба > 2 диаметров инфаркт-ответственной артерии); кровотока TIMI 2–3 (Рисунок 45).



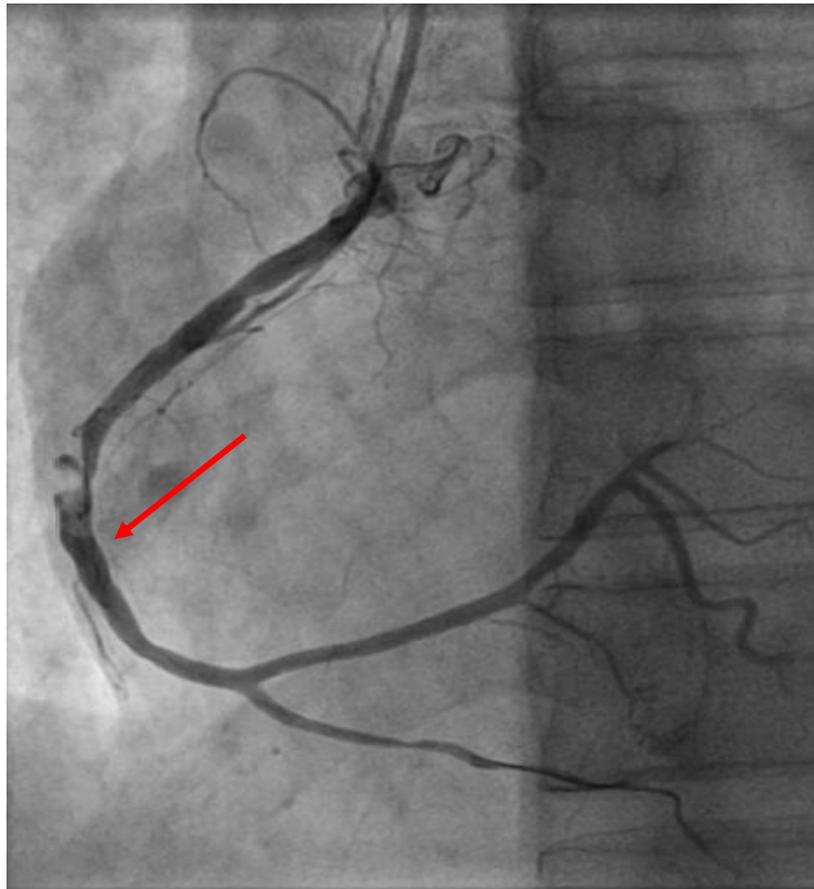
**Рисунок 45** – Массивный тромбоз (TIMI Thrombus Grade 4) в средней трети инфаркт-связанной правой коронарной артерии, кровоток соответствует градации 3 по классификации TIMI (красными стрелками указаны тромботические массы)

Начата инфузия ингибитором GP IIb/IIIa (препарат эптифибатид). В качестве антикоагулянта использовали также непрерывное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг. Контрольная ангиография – через 10–20–30 мин: коронарный кровоток TIMI 3. Целевое значение АСТ по окончании процедуры – 350 с. На ЭКГ: резольюция сегмента ST  $\geq 70\%$ , жалоб ангинозного характера нет. Пациент электрически и гемодинамически стабильный. От имплантации стента в текущую сессию

решено воздержаться. Катетер, интродьюсер удален. Гемостаз – давящая повязка на 6 часов на место пункции лучевой артерии.

Пациент переведен в реанимацию, продолжена инфузия ингибитора GР IIb/IIIa (препарат эптифибатид) в сочетании с нефракционированным гепарином натрия на период до 24 часов. Прием тикагрелора в рекомендованной дозе 180 мг в сутки (утром и вечером).

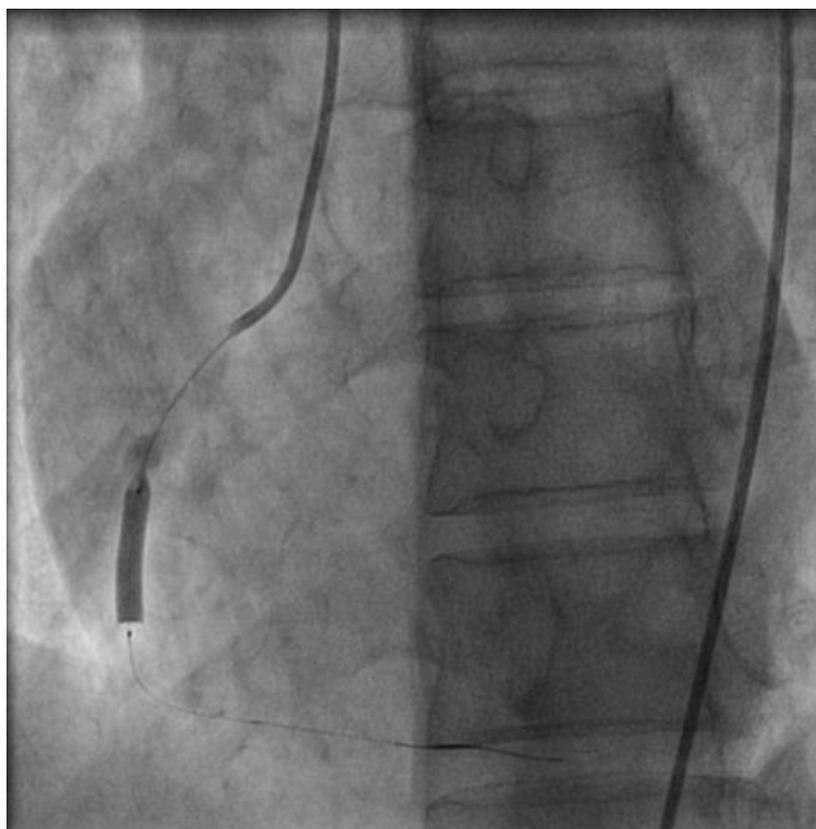
Через 6 суток – 01.06.2015 – контрольная КАГ трансфеморальным доступом из-за окклюзии лучевой артерии. На вторые сутки отмечается положительная динамика: регрессия тромботических масс до уровня ТТG 2 (тромб размером не более 1/2 инфаркт-ответственной артерии), коронарный кровоток ТІМІ 3, сохраняется резкий стеноз средней трети ПКА (Рисунок 46).



**Рисунок 46** – Контрольное исследование через 6 суток, остаточный тромбоз (TIMI Thrombus Grade 2) в средней трети инфаркт-связанной правой коронарной артерии (красной стрелкой указаны тромботические массы)

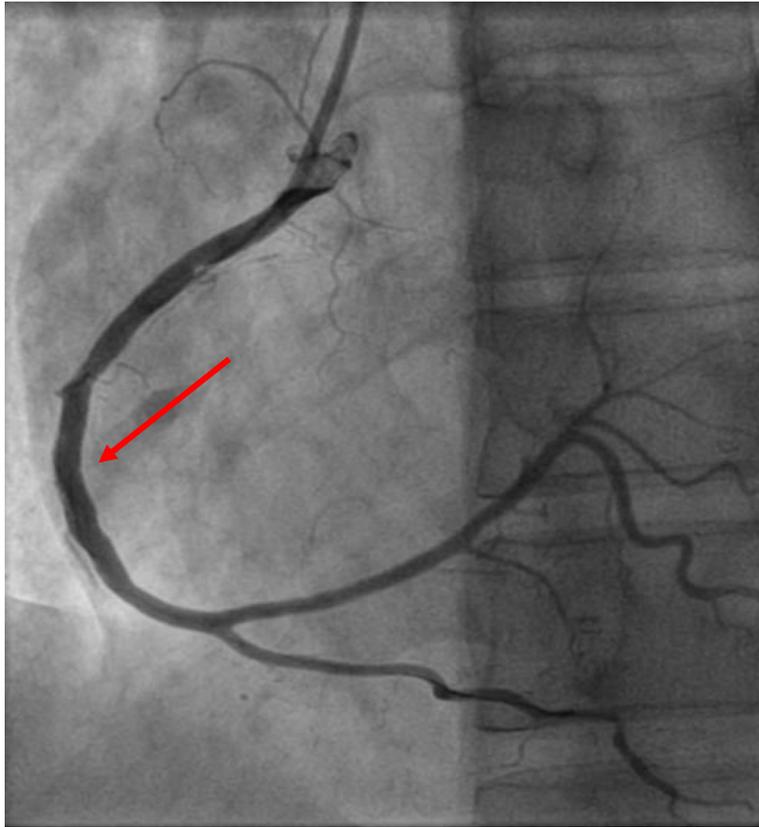
*ЭхоКГ*: Ао – 3,1 см, ЛП – 3,0 см, ПЖ – 2,8 см, ТМЖП – 1,0 см, ТЗСЛЖ в диастолу 0,8 см, КДО – 148 мл (до 147 мл), КСО – 66 мл (до 58 мл), ФВ – 55% (55–65%). Гипокинез нижних сегментов на базальном и среднем уровне. Жидкости в полости перикарда нет. Аортальный клапан: регургитация в полость ЛЖ 0–I степени, пролапс. Митральный клапан: регургитация I степени. Трехстворчатый клапан: без особенностей.

На основании полученных ангиографических данных принято решение о проведении второго этапа лечения – имплантация стента в ИСКА. Выполнено прямое стентирование стентом с лекарственным покрытием 4,0 × 22 мм с последующей оптимизацией баллоном высокого давления 4,0 × 12 мм (Рисунок 47).

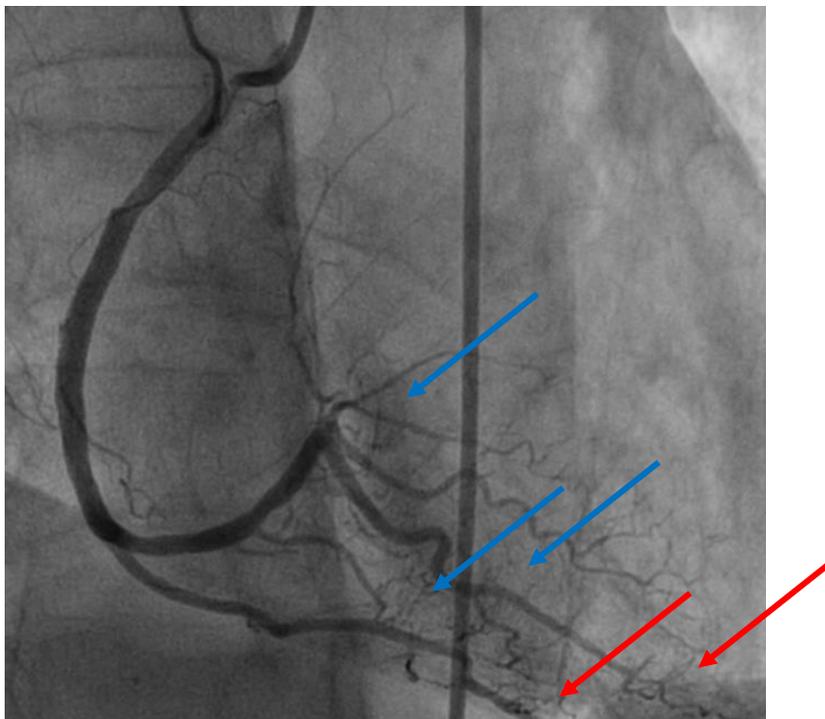


**Рисунок 47** – Второй этап эндоваскулярного лечения инфаркт-связанной правой коронарной артерии: имплантация стента максимальным давлением в среднюю треть артерии

На контрольном исследовании результат оптимальный: мальпозиции и аппозиции ребер стента нет, краевых диссекций нет, антеградный коронарный кровоток ТІМІ 3 и миокардиальное пропитывание MBG 2 (Рисунки 48, 49).



**Рисунок 48** – Финальная ангиография правой коронарной артерии с оптимальным ангиографическим результатом имплантированного стента (красная стрелка)



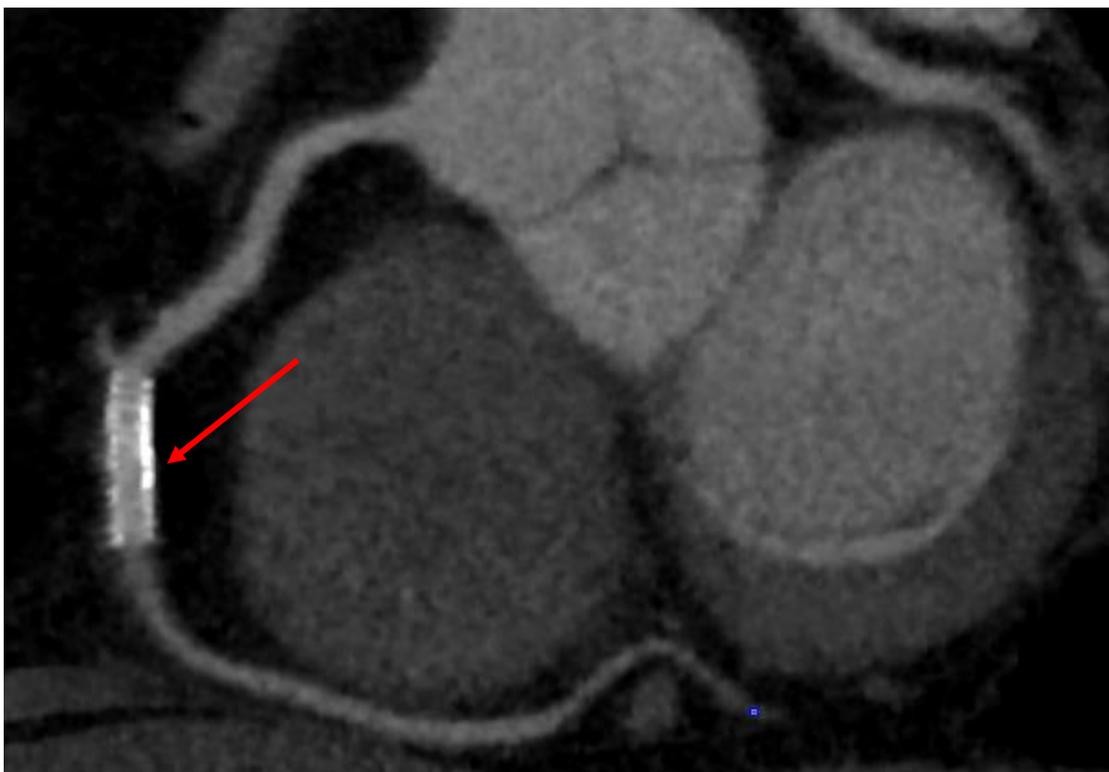
**Рисунок 49** – Кровоток в инфаркт-связанной правой коронарной артерии соответствует градации 3 по классификации ТПМІ и миокардиальному пропитыванию уровня 2–3 по MBG (красными стрелками указано заполнение контрастным веществом дистального сегмента правой коронарной артерий, синими – миокардиальное пропитывание)

Катетер, интродьюсер удален. Гемостаз системой Proglide. Продолжена терапия ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут в сочетании со стандартной дозой тикагрелора – 180 мг/сут, а также назначены  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины. В течение госпитального периода больших кардиальных осложнений и клинически значимых кровотечений отмечено не было. Пациент выписана на 8-е сутки.

*В отдаленном периоде наблюдения (92 месяца):* уровень физической активности средний, жалоб ангинозного характера не отмечает, сохраняется АГ с максимальными цифрами 180/100 мм рт. ст., препараты принимает нерегулярно.

*ЭхоКГ:* Ao – 3,1 см, ЛП – 3,0 см, ПЖ – 2,8 см, ТМЖП – 1,0 см, ТЗСЛЖ в диастолу 1 см, КДО – 140 мл (до 147 мл), КСО – 50 мл (до 58 мл), ФВ – 62% (55–65%). Локальная сократимость не нарушена. Зон асинергии нет. Жидкости в полости перикарда нет. Аортальный клапан: регургитация в полость ЛЖ 0–I степени, пролапс. Митральный клапан: регургитация I степени.

*МСКТ-КАГ:* ствол ЛКА в терминальном отделе сужен на 15% за счет смешанных бляшек. ПМЖВ и ОВ диффузно изменены без значимого стенотического поражения. ПКА в проксимальной трети стенозирована на 20–30% за счет преимущественно мягких бляшек, в средней трети визуализируется ранее имплантированный стент без признаков значимого рестенотического поражения. Определяется субэндокардиальный дефект перфузии миокарда ЛЖ заднебоковой локализации толщиной 0,2 см. ЛЖ: КДО – 155 мл, КСО – 49 мл, ФВ – 68% (Рисунки 50, 51).



**Рисунок 50** – Мультипланарная реконструкция правой коронарной артерии (красной стрелкой указан имплантированный стент)



**Рисунок 51** – Мультипланарная реконструкция левой коронарной артерии

## **4.2. Представление массивного коронарного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии у пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и результат эндоваскулярного лечения с применением методики отсроченного коронарного вмешательства без имплантации стента**

### ***Клинический пример № 3***

Больной 38 лет поступил в блок реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных НЦИК (Сеченовский Университет) переводом из РСЦ областной городской клинической больницы. Из анамнеза известно, что ухудшение состояния – с 5:00 19.01.2018, когда на фоне небольшой физической нагрузки пациент почувствовал резкие давяще-жгучие боли за грудиной. Ввиду нарастания болевого синдрома вызвал бригаду скорой медицинской помощи, на ЭКГ верифицирован острый ИМ. На этапе скорой медицинской помощи проводилось стандартное лечение, включающее в себя введение морфина, гепарина, прием нагрузочной дозы антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота 250 мг + тикагрелор 180 мг).

На момент поступления в стационар состояние тяжелое. Кожные покровы обычной окраски. Отеков нет. Дыхание в легких жесткое, в нижних отделах легких выслушиваются влажные хрипы. ЧДД – 20 в минуту, тоны сердца приглушены, ЧСС – 78 в минуту, АД – 135/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Явлений дизурии нет. На ЭКГ: синусовый ритм, элевация сегмента ST во II, III, aVF, депрессия ST I, AVL. В биохимическом анализе крови: КФК 242 ед/л (N 24–170), ЛДГ 378 ед/л (N 103–227). Поставлен диагноз (19.01.2018): острый нижний инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST.

В экстренном порядке выполнена диагностическая коронарография: сбалансированный тип коронарного кровоснабжения, значимого стенотического поражения в системе ПКА не выявлено, ЛКА – в терминальном отделе ствола ЛКА с переходом на устье ПМЖВ и ОВ определяется массивный коронарный

тромбоз, соответствующий градации 4 ангиографической классификации коронарного тромбоза TTG (продольный размер тромба > 2 диаметров инфаркт-ответственной артерии), кровотока ТІМІ 3 (Рисунки 52, 53).



**Рисунок 52** – Массивный тромбоз (TIMI Thrombus Grade 4) основного ствола левой коронарной артерии (красными стрелками указаны тромботические массы)

Начата инфузия блокаторов GP IIb/IIIa (препарат эптифибатид) в сочетании с непрерывным внутривенным введением нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг. Контрольная ангиография – через 10–20–30 мин: коронарный кровоток ТІМІ 3. Целевое значение АСТ по окончании процедуры – 350 с. На ЭКГ: резольюция сегмента ST  $\geq$  50%, жалоб ангинозного характера нет. Пациент электрически и гемодинамически стабильный. От выполнения ЧКВ решено воздержаться в пользу отсроченного вмешательства. Катетер, интродьюсер удален.



**Рисунок 53** – Прецизионное увеличение массивного тромбоза (TIMI Thrombus Grade 4) основного ствола левой коронарной артерии (красными стрелками указаны тромботические массы)

По данным ЭхоКГ (19.01.2018): гипокинезия базального и среднего нижних сегментов ЛЖ. Небольшая гипертрофия миокарда ЛЖ с нарушением диастолической функции. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Функция клапанного аппарата без гемодинамически значимого нарушения. Аорта уплотнена. ФВ – 50% (по Симпсону). СДЛА 30 мм рт. ст.

Для дальнейшего лечения и наблюдения пациент переведен в отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НПЦИК (Сеченовский Университет). Через 48 часов по завершению инфузии эптифибатида и гепарина натрия продолжена двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота + тикагрелор 180 мг/сут) и подкожно низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия 0,4 × 2 раза в сутки).

Учитывая локализацию тромботических масс в стволе ЛКА, возможные риски миграции тромба при селективной катетеризации устья ЛКА, через 7 суток решено выполнить МСКТ-КАГ (Рисунок 54).



**Рисунок 54** – Мультипланарная реконструкция ствола левой коронарной артерии (красными стрелками указан внутрипросветный дефект наполнения – тромб)

По данным МСКТ: ствол ЛКА контрастирован, в терминальном отделе определяется внутрипросветный дефект наполнения с переходом на устье ПМЖВ, занимающий до 45% просвета, вероятно – тромб. ПМЖВ – от устья определяется внутрипросветный дефект наполнения, занимающий ~20% просвета, дистальнее – гомогенно контрастирована. ПВ, ОВ – гомогенно

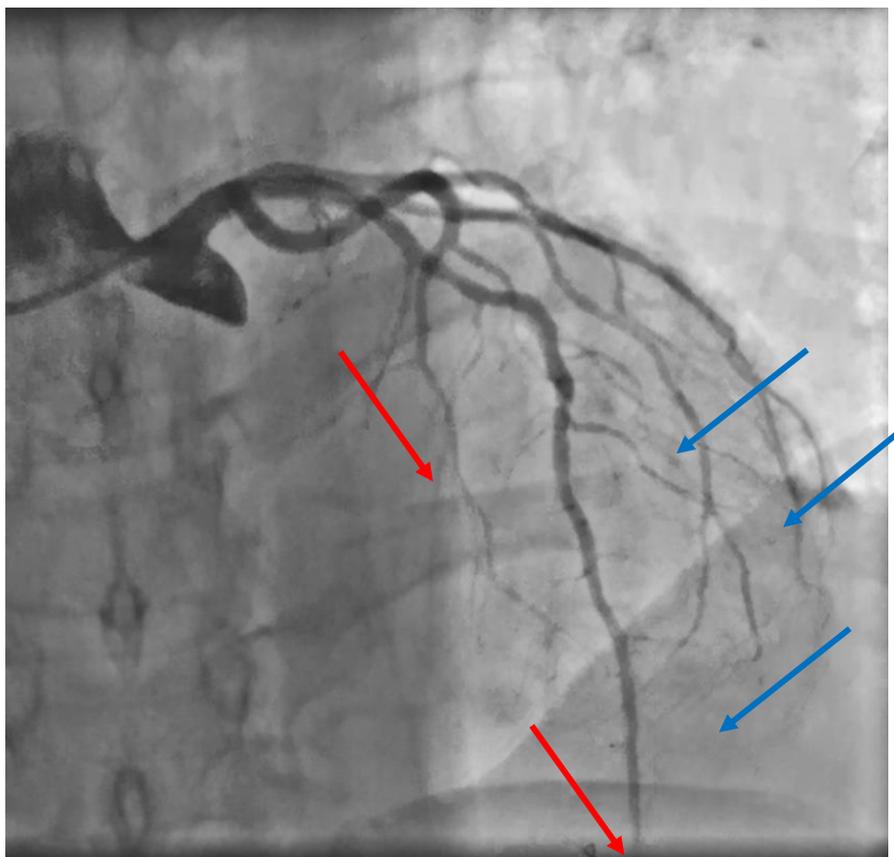
контрастированы, не сужены. ПКА – гомогенно контрастирована, не сужена, имеет выражено непрямолинейный ход. В сравнении с КАГ от 19.01.2018 – положительная динамика. Дефектов перфузии миокарда ЛЖ не выявлено.

Продолжена согласованная терапия: двойная антитромбоцитарная терапия и низкомолекулярный гепарин.

Контрольная КАГ трансрадиальным доступом выполнена на 11-е сутки (Рисунки 55, 56). На ней отмечается полный регресс тромботического компонента в стволе ЛКА, контуры ствола четкие и ровные, значимого стенотического поражения не выявлено.



**Рисунок 55** – Контрольное исследование через 11 суток, полная резорбция тромботических масс (TIMI Thrombus Grade 0) в основном стволе левой коронарной артерии (красной стрелкой указан ангиографически свободный просвет артерии)



**Рисунок 56** – Кровоток в левой коронарной артерии соответствует градации 3 по классификации ТПМ и миокардиальному пропитыванию уровня 2 по MBG (красными стрелками указано заполнение контрастным веществом дистальных сегментов левой коронарной артерии, синими – миокардиальное пропитывание)

Катетер, интродьюсер удален. Гемостаз – давящая повязка на 6 часов на место пункции лучевой артерии. Продолжена терапия ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут в сочетании со стандартной дозой тикагрелора 180 мг/сут, а также назначены  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины.

*ЭхоКГ (в комплексе В и М-режимах) от 26.01.2018.* Заключение: КДР ЛЖ – 5,1 см, КДО ЛЖ – 119 мл, ТМЖП – 12–13 мм, КСР ЛЖ – 3,6 см, КСО ЛЖ – 56 мл, ТЗСЛЖ – 9 мм. Снижение локальной систолической функции ЛЖ: гипокинез базального и среднего сегментов нижней стенки, гипокинез базального сегмента МЖП, гипокинез базального с переходом на средний сегмент задней стенки. ФВ – 52%. Полости сердца не расширены. Небольшая гипертрофия миокарда ЛЖ, преимущественно в области МЖП. Уплотнение корня, стенок аорты. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа. Минимальный выпот в перикарде.

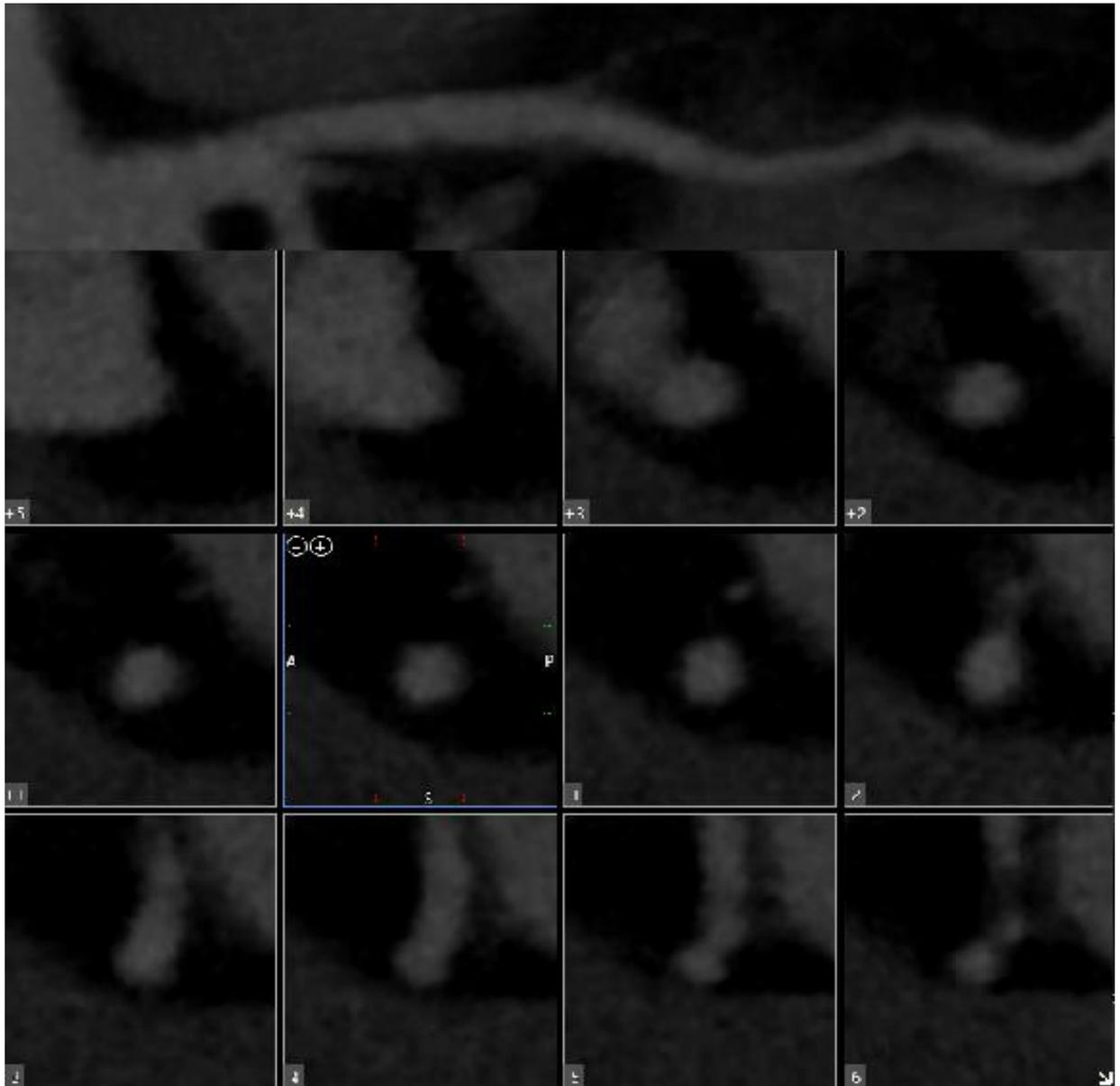
В течение госпитального периода больших кардиальных осложнений и клинически значимых кровотечений отмечено не было. Пациент выписан на 13-е сутки.

*В отдаленном периоде наблюдения (42 месяца):* уровень физической активности высокий, жалоб ангинозного характера не отмечает. Все рекомендованные препараты принимает.

*МСКТ-КАГ:* Тип коронарного кровоснабжения кодоминантный.

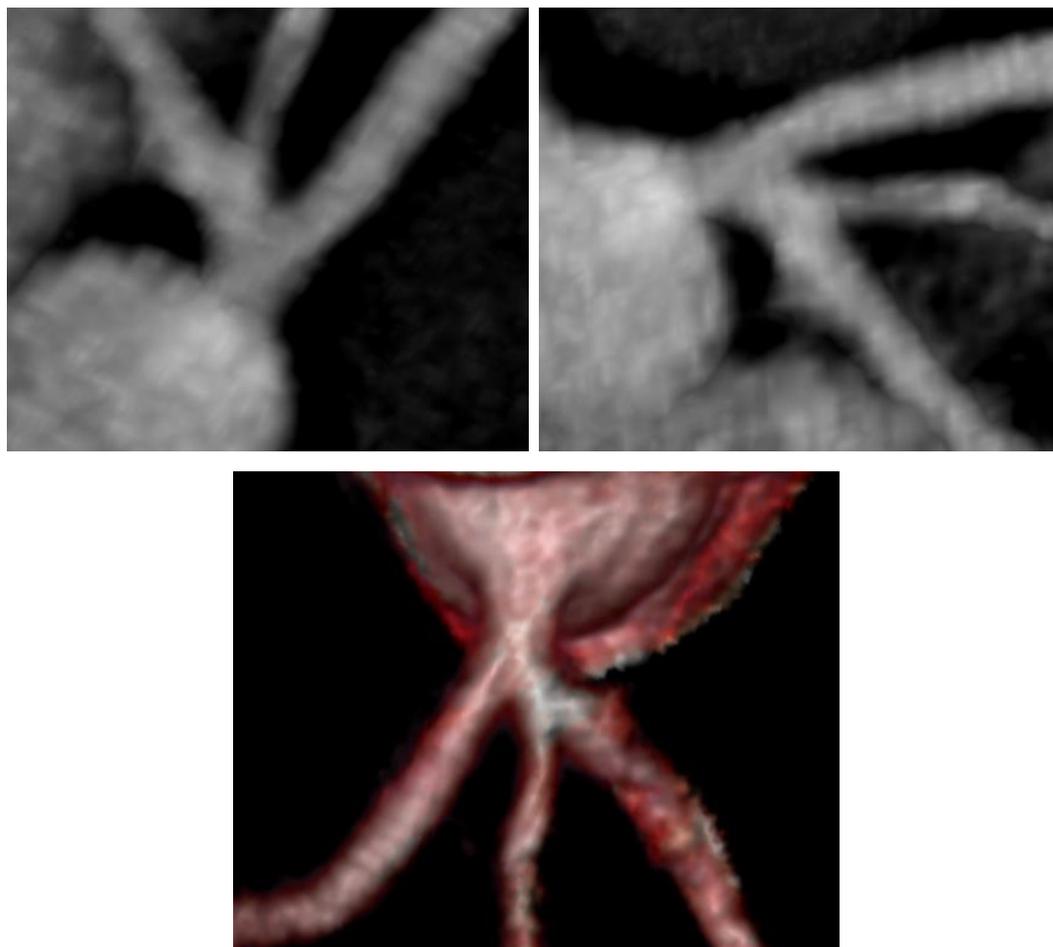
Ствол ЛКА с неровностями контуров, стенотических изменений просвета не выявлено, данные за наличие диссекций и пристеночный тромбоз не обнаружены. ПМЖВ контрастирована на всем протяжении, в проксимальном сегменте определяется мягкая бляшка со стенозом до 30%, далее атеросклеротических изменений стенок не выявлено. ИМА равномерно заполняется контрастным препаратом на всем протяжении, атеросклеротических изменений стенок не выявлено. ОВ равномерно заполняется контрастным препаратом на всем протяжении, атеросклеротических изменений стенок не выявлено. ПКА равномерно заполняется контрастным препаратом на всем протяжении, атеросклеротических изменений стенок не выявлено.

Продольная реконструкция ствола ЛКА и проксимальных отделов ПМЖВ (отсутствие признаков наличия диссекций интимы в стволе ЛКА, отсутствие тромбов в просвете ствола ЛКА, в проксимальном сегменте ПМЖВ определяется мягкая бляшка со стенозом до 30%) (Рисунок 57).



**Рисунок 57** – Мультипланарная продольная реконструкция ствола левой коронарной артерии

МIP-реконструкция и 3D-реконструкция ствола ЛКА и проксимальных отделов основных ветвей представлены на Рисунке 58.



**Рисунок 58** – Мультипланарная и 3D-реконструкция ствола левой коронарной артерий

Состав бляшки в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии: бляшка имеет преимущественно мягкотканый компонент (Рисунок 59).

	Plaque1	Plaque2	Calcium	All
	-100:49	50:149	150:1300	
Area (mm <sup>2</sup> ):	3.5	6.8	1.8	12.2
Area (%):	28.5	56.3	15.1	100
Mean (HU):	15	95	176	
SD (HU):	27	34	25	

**Рисунок 59** – Морфологический состав атеросклеротической бляшки основного ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви

*ЭхоКГ*: Ao – 3,2 см, ЛП – 3,0 см, ПЖ – 2,9 см, ТМЖП – 1,1см, ТЗСЛЖ в диастолу 1,1 см, КДО – 151 мл (до 147 мл), КСО – 56 мл (до 58 мл), ФВ – 66%

(55–65%). СДЛА 30 мм рт. ст. Снижение локальной систолической функции ЛЖ: гипокинез базальной трети задней стенки. Жидкости в полости перикарда нет. Аортальный клапан: регургитация в полость ЛЖ 0-I степени, пролапс. Митральный клапан: регургитация I степени.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с неопределенной позицией по ОКВ при лечении пациентов с ИМпST и большим числом публикаций о возможном положительном влиянии у группы пациентов с высокой тромботической нагрузкой нами был проведен мета-анализ, в который было включено 17 исследований, позволивший установить, что при проведении ОКВ реже была частота “no reflow” по TIMI (ОШ 2,00, 95% ДИ: 1,49–2,69;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 16\%$ ), миокардиальной перфузии по шкале MBG в конце процедуры ЧКВ (ОШ 4,69, 95% ДИ: 1,98–11,14;  $p = 0,005$ ;  $I^2 = 59\%$ ) и по STFC (ОШ 10,29, 95% ДИ: 0,96–19,62;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 96\%$ ), с большей частотой резолуции сегмента ST в группе ОКВ и тенденцией к большей величине ФВ в отдаленном периоде. Это свидетельствует об уменьшении частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока. Важно, что в проведенном нами мета-анализе не выявлено различий в общей и сердечно-сосудистой смертности, в частоте повторных ИМ, потребности повторной реваскуляризации, однако в группе ОКВ была меньшей частота неблагоприятных крупных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,04–1,60;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 42\%$ ), что было статистически наиболее значимым при анализе исследований с изначальным средним значением TTG  $\geq 3$  (ОШ 1,83, 95% ДИ: 1,28–2,62;  $p = 0,0009$ ;  $I^2 = 41\%$ ).

Однако оставались вопросы по алгоритму отбора пациентов, по времени проведения ОКВ, по правильности проведения фармакологического сопровождения процедуры.

В связи с этим нами проведено обследование, наблюдение и анализ результатов у 237 пациентов с ИМпST, из которых 159 были с высокой тромботической нагрузкой и 78 пациентов, не имевших высокой тромботической нагрузки.

Пациенты с массивной тромботической нагрузкой нами были разделены на две группы, в первой из которых проводилось стандартное ЧКВ с НСКА, а во второй группе эндоваскулярное вмешательство было разделено на два этапа.

В ходе работы мы анализировали ангиографические показатели кровотока по TIMI, STFC, миокардиальную перфузию по MBG, комбинацию этих показателей для более точной оценки феномена “no reflow”, но одной из основных и самых важных задач работы было получить доказательства безопасности ОКВ.

Следует отметить, что среди пациентов с ИмпСТ, имеющих признаки массивного коронарного тромбоза, чаще встречались мужчины среднего возраста, имеющие множественные факторы риска развития этого грозного осложнения ишемической болезни сердца, половина из них курили,  $\frac{3}{4}$  имели в анамнезе АГ, каждый пятый – СД, в  $\frac{2}{3}$  случаях – дислипидемию и повышенный ИМТ. При этом 45% пациентов к моменту индексного ИМ (первого) уже имели двухсосудистое и трехсосудистое поражение. Это свидетельствует о недостаточных мерах первичной и вторичной профилактики.

Как следует из данных, приведенных в обзоре литературы, многие из этих факторов являются предикторами развития феномена “no reflow” [91; 153; 154; 157; 158].

Анализ полученных данных позволяет предположить, что патогенез феномена “no reflow” можно представить следующим образом: сочетанное влияние факторов модифицируемых (гипергликемия, гиперлипидемия, курение) и немодифицируемых (возраст, наличие СД, факторов индивидуальной предрасположенности, техника выполнения восстановления коронарного кровотока, направленная на уменьшение вероятности дистальной эмболизации, степени ишемически-реперфузионного повреждения) служит триггером развития феномена, но в зависимости от преобладания факторов функциональных или анатомических может носить обратимый или необратимый характер (Рисунок 60). Понимание патогенетических компонентов должно служить обоснованием для разработки организационных мероприятий для ведения пациентов с высоким риском развития ИМ.

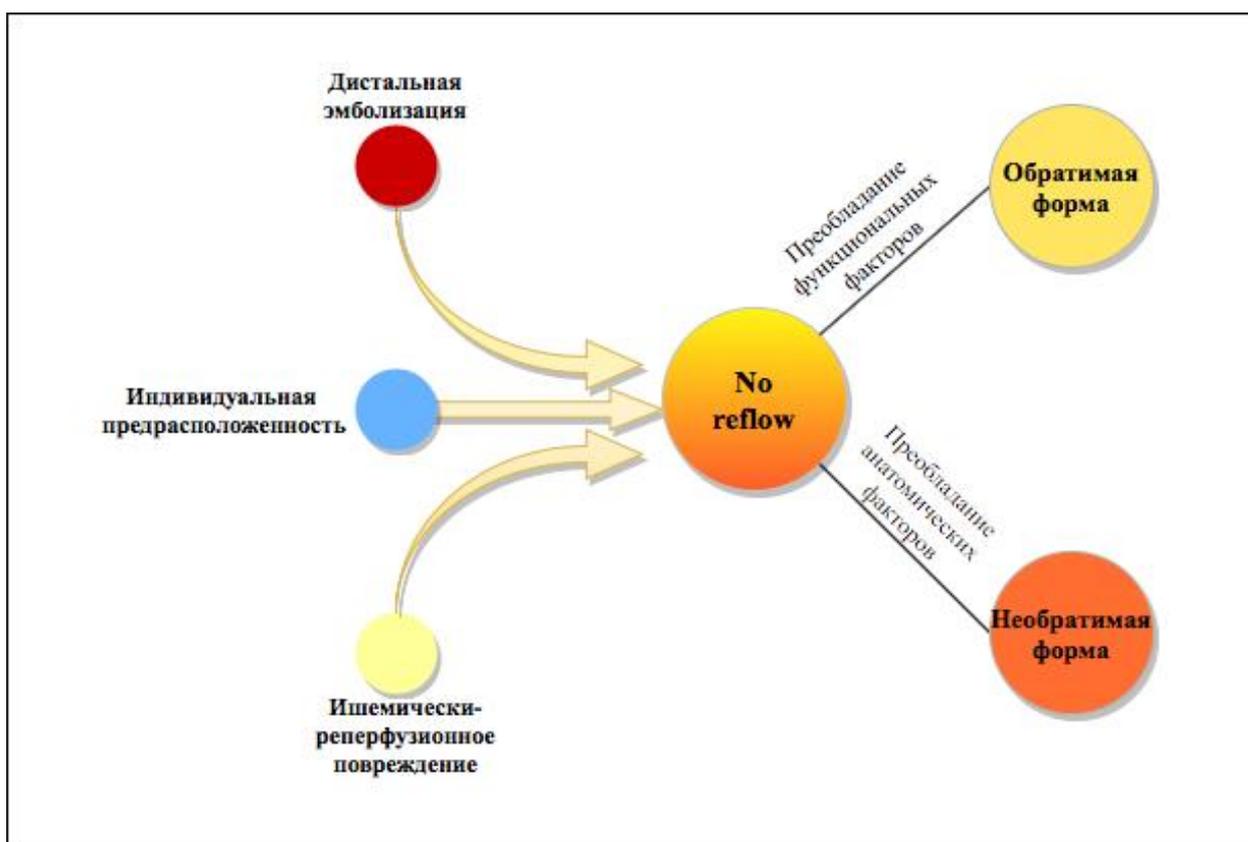


Рисунок 60 – Патогенез феномена “no reflow”

Важно подчеркнуть, что частота спонтанной реперфузии, которая может регистрироваться в 15–20% случаев у пациентов с ИМпСТ, встречалась чаще у пациентов, которые подвергались ОКВ, что трудно объяснить исходя из клинических характеристик больных. Однако исходный протромботический статус [352], система эндогенного фибринолиза [353] на догоспитальном этапе могли повлиять на выявленные различия. Более того, частота спонтанного тромболизиса отражала и другие изменения в этой группе, например, большую частоту однососудистого поражения [354], меньший уровень холестерина [355].

Следует отметить, что фармакоинвазивный подход остается актуальным для многих регионов и, по нашим данным, в Московской области используется примерно в 10–11% случаев. У наших пациентов ТЛТ так же, как и баллонная ангиопластика и тромбэкстракция, проводилась примерно в равном числе случаев в обеих анализируемых группах.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что по основным параметрам группы были сбалансированы, и это обеспечивало надежность

получения сопоставимых результатов. При этом нами показано: после выполнения первичного ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ при анализе первичных ангиографических конечных точек отмечается небольшое, но значимое преимущество в состоянии эпикардального кровотока в группе ОКВ при оценке шкалы TIMI (Me (Q1–Q3): 3 (3–3) и 3 (3–3);  $p < 0,001$ ), также демонстрируется преимущество и при оценке микрососудистой перфузии по шкале MBG (Me (Q1–Q3): 2 (1–2) и 2 (2–2);  $p = 0,03$ ). Преимущество группы ОКВ по сравнению с первичным ЧКВ, выполненным в группе НСКА, сохраняется и на втором этапе лечения. Так, отмечаются высокие значения эпикардального кровотока по шкале TIMI (Me (Q1–Q3): 3 (3–3) и 3 (3–3);  $p < 0,001$ ). В группе ОКВ в сравнении с НСКА имеется очевидное преимущество в микрососудистой перфузии по шкале MBG (Me (Q1–Q3): 2 (1–2) и 2 (2–2);  $p < 0,001$ ), и самое главное – по данным контрольного исследования, проведенного у 75 пациентов (93,8%), в группе ОКВ статистически значимо снижалась выраженность внутрикоронарного тромбоза (TTG: 4 (3–4) и 0 (0–2);  $p < 0,001$ ), что не могло не отразиться на частоте развития феномена “no reflow”. Ангиографические показатели – кровоток TIMI 3 в сочетании с миокардиальной перфузией MBG 2–3 – статистически чаще встречались в группе ОКВ, чем в группе НСКА – в 86,3% случаев против 68,4% ( $p = 0,007$ ). Шансы выявления кровотока TIMI 3, MBG 2–3 в группе ОКВ увеличивались в 2,9 раза (95% ДИ: 1,03–6,4) по сравнению с группой НСКА. В отличие от данных мета-анализа, мы получили преимущество в группе ОКВ при анализе резолюции сегмента ST  $\geq 70\%$  по данным ЭКГ (51 (64,6%) и 67 (84%);  $p = 0,006$ ). Шансы выявления резолюции сегмента ST  $\geq 70$  увеличивались в 2,8 раза (95% ДИ: 1,3–13,6). В отдаленном периоде наблюдения (в среднем 46 месяцев) при анализе ФВ ЛЖ средние значения ФВ составили 48,2% в группе НСКА и 55,6% в группе ОКВ, со значимым преимуществом в группе ОКВ ( $p = 0,001$ ). Таким образом, результаты нашей работы также демонстрируют преимущество группы ОКВ в достижении состояния оптимальной миокардиальной перфузии и меньшую вероятность развития феномена “no reflow”.

Важный момент, на который стоит обратить внимание: примерно в половине случаев (у 42 (52,5%) пациентов) в группе ОКВ на втором этапе эндоваскулярного лечения удалось избежать имплантации стента, так как на контрольном исследовании после резорбции тромботических масс у 23 (28,7%) пациентов по данным ангиографии субстрата для имплантации стента не было вовсе из-за отсутствия стенотического поражения или наличия лишь пограничного стеноза по данным количественной коронарной ангиографии. Практически во всех проведенных исследованиях при ОКВ указывается на возможность в ряде случаев избежать имплантации стента [310; 324; 328]. Особенно важно это для пациентов молодого возраста. При этом сообщаемая частота возможности лечения пациентов с ИМ без стентирования значительно различается (от 10 до 50%) [32; 314; 356; 357] и существенно зависит от времени задержки до проведения контрольной КАГ. В частности, по данным А.М. Magdy и соавт., при контрольной КАГ, проведенной через 4–16 ч, удалось избежать стентирования у 8% пациентов, а через 7 суток – в 20% случаев [325]. В нашем исследовании таких пациентов было много, возможно, в связи с четким выполнением протокола отбора.

В нашем исследовании у пациентов, у которых были показания для имплантации стента, при контрольном ангиографическом исследовании отмечены изменения параметров самой эпикардальной артерии в сравнении с исходными данными. У 81% пациентов значимо ( $p < 0,001$ ) увеличился диаметр артерии (Me (Q1–Q3): с 3,5 (3–3,8) до 3,6 (3,2–4,1)) и у 92% уменьшилась ( $p < 0,001$ ) протяженность целевого поражения (с 25,5 (20–32) до 17 (17–25)), что отчасти может быть обусловлено резорбцией тромботических масс к моменту проведения контрольного исследования. Аналогичные данные получены в проспективном исследовании G.M. Cioffi и соавт., где по данным оптической когерентной томографии недораскрытие стента и остаточный резидульный тромб присутствовали в 80 и 36% случаях соответственно. В результате авторами данного исследования были скорректированы минимальная площадь просвета

с  $4,87 \pm 1,86$  мм до  $6,82 \pm 2,36$  мм ( $p < 0,05$ ) и площадь раскрытия стента с  $69 \pm 18\%$  до  $91 \pm 12\%$  ( $p < 0,001$ ) соответственно [358].

Этот поэтапный подбор размеров привел к возможности выбора стента большего диаметра и меньшей длины, что несомненно ассоциируется с лучшими непосредственными и отдаленными результатами эндоваскулярного вмешательства [143; 359].

Тем не менее необходимость изучения эффективности и безопасности такой стратегии сохранялась не только в целом при стратегии ОКВ, но и у пациентов, которым при ОКВ не имплантировали стент.

В связи с этим мы провели отдельный анализ подгруппы ОКВ без имплантации стента в сравнении с контрольной группой НСКА по тем же конечным точкам. После проведения ЧКВ в группе НСКА и «индексной» процедуры в группе ОКВ отмечается небольшое, но значимое преимущество в состоянии эпикардального кровотока в группе ОКВ при оценке шкалы TIMI (Me (Q1–Q3): 3 (3–3) и 3 (3–3);  $p < 0,001$ ); имелось преимущество и при оценке микрососудистой перфузии по шкале MBG после первичного вмешательства (Me (Q1–Q3): 2 (1–2) и 2 (2–2);  $p = 0,04$ ). Преимущество в подгруппе ОКВ без имплантации стента по сравнению с первичным ЧКВ, выполненным в группе НСКА, сохраняется и на втором этапе лечения. В подгруппе ОКВ без стента в сравнении с группой НСКА отмечаются высокие значения эпикардального кровотока по шкале TIMI (Me (Q1–Q3): 3 (3–3) и 3 (3–3);  $p = 0,035$ ) и очевидное преимущество в микрососудистой перфузии по шкале MBG (Me (Q1–Q3): 2 (1–2) и 2 (2–3),  $p = 0,003$ ).

В подгруппе ОКВ без имплантации стента статистически значимо чаще ( $p = 0,003$ ) отмечалось достижение комбинированной точки (сочетания кровотока TIMI 3 с величиной миокардиальной перфузии MBG 2–3) – в 92,9% против 64,6% в группе НСКА. Это еще раз подтверждает, что практически у всех можно избежать развития феномена невосстановленного коронарного кровотока при проведении ОКВ (вне зависимости от имплантации стента), тогда как при ОНСК – лишь у  $\frac{2}{3}$  пациентов. Аналогично и при анализе резолюции сегмента ST

$\geq 70\%$  по данным ЭКГ отмечается значимое ( $p < 0,001$ ) преимущество в группе ОКВ, по сравнению с группой НСКА (у 92,9% против 64,6% пациентов).

В госпитальном периоде наблюдения и в течение 30 суток значимого различия в частоте развития больших кардиальных событий между группами ОКВ и НСКА не выявлено. Несмотря на то что на основании полученных данных мета-анализа и собственного исследования, нет значимой разницы в необходимости повторной реваскуляризации ИСКА между группами ОКВ и НСКА, одному из пациентов в группе ОКВ потребовалось проведение повторной экстренной КАГ и реваскуляризации ИСКА в периоде между «индексной» процедурой и контрольной. У пациентки с тромбоцитопенической пурпурой. Надо отметить, что рецидив произошел на фоне непрерывной внутривенной инфузии эптифибатида и гепарина натрия и дальнейшие попытки восстановления кровотока не увенчались успехом – несмотря на серию аспирационных тромбэктомий и баллонных ангиопластик дилатационными катетерами различного диаметра, добиться восстановления кровотока хотя бы уровня ТИМІ 1–2 не удалось.

Особо следует отметить, что у наших пациентов не было существенных различий в частоте геморрагических осложнений и, в частности, желудочно-кишечных кровотечений, которые, как известно, существенно ухудшают прогноз у пациентов с ИМ [360; 361; 362], и вообще частота геморрагических осложнений была низкой – 2,5% – и несущественно отличалась от сообщаемой в других исследованиях [362; 363].

При оценке отдаленных клинических исходов собственного исследования мы не получили такого преимущества по частоте больших кардиальных событий (МАСЕ), как в мета-анализе: частота составила 12,5% в группе ОКВ и 22,8% в группе НСКА, но имелась очевидная тенденция к преимуществу в группе ОКВ (средний срок развития МАСЕ в группе ОКВ был  $74,8 \pm 2,7$  мес., а в группе НСКА –  $78,7 \pm 4,3$  мес.;  $p = 0,09$ ). Частота общей смертности (8,8 и 11,4%;  $p = 0,609$ ), повторного ИМ (2,5 и 5,1%;  $p = 0,443$ ), необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда (1,3 и 6,3%;  $p = 0,14$ ) были без

статистической разницы между группами, что сопоставимо с данными мета-анализа.

Мы также проанализировали подгруппу ОКВ, в которой имплантация стента не выполнялась, с целью оценки безопасности метода. Отсутствие стентирования ведет к гипотетическому увеличению риска повторной окклюзии, потребности в экстренной реваскуляризации или возможном увеличении геморрагических осложнений в связи с более агрессивной антитромботической терапией [9]. Как показал анализ отдаленных результатов, частота МАСЕ составила 14,3% в подгруппе ОКВ без стента и 22,8% в группе НСКА, без статистической разницы между подгруппами. Частота общей смертности (9,5% и 11,4%;  $p = 1,000$ ), повторного ИМ (2,4 и 5,1%;  $p = 0,657$ ), необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда (2,4 и 6,3%;  $p = 0,663$ ) были без статистической разницы между подгруппой ОКВ без стента и группой НСКА.

Средний срок развития МАСЕ в группе ОКВ составил  $63,9 \pm 3,1$  мес., а в группе НСКА –  $78,7 \pm 4,3$  мес. ( $p = 0,341$ ).

Проведен также анализ отдаленных исходов в группах пациентов, имевших и не имевших АГ. Артериальная гипертензия признана одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [364; 365]. Уровень АД, приверженность к терапии [366], тип антигипертензивной терапии [367], прием комбинированной терапии [368], достижение целевого АД [369] являются факторами, которые могут влиять на развитие осложнений.

В группе пациентов с массивным тромбозом коронарной артерии было большое число пациентов с АГ (более 70% от числа включенных). Учитывая, что пациенты имеют низкую приверженность к лечению, важно было оценить влияние этого фактора риска на отдаленные исходы. Проведенный нами анализ выявил тенденцию к худшим исходам у пациентов с АГ – и по бессобытийной, и по общей выживаемости, и по повторным ИМ, и по потребности в повторной реваскуляризации, хотя различия в частоте событий не достигали статистической значимости. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость интенсивной

вторичной профилактики, направленной на предотвращение повторных событий, и это касается коррекции не только АД, но и липидного профиля.

Вместе с тем имеются убедительные доказательства того, что уровень АД, состояние эндотелиальной функции, жесткость сосудов могут играть значительную роль в дальнейшем прогрессировании атеросклеротического процесса [370].

Еще один анализ проведен в отношении отдаленных исходов в зависимости от степени лейкоцитоза на момент госпитализации пациента в стационар. Хорошо установленным фактом признано то, что воспаление играет важную роль в развитии и течении атеросклероза [371]. Воспаление и лейкоцитоз способствуют разрыву бляшки, приводя к тромбозу, в частности, вызывая состояние гиперкоагуляции и микрососудистую обструкцию [372]. Лейкоциты – один из биомаркеров воспаления, общедоступный и недорогой. Повышение уровня лейкоцитов является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не только в остром периоде ИМ [373; 374], но и у пациентов с ИМ в анамнезе [375; 376; 377].

При анализе риска развития MACE в отдаленном периоде в подгруппах пациентов с лейкоцитозом и без лейкоцитоза, оцененного с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была обнаружена статистически значимая закономерность ( $p = 0,051$ ), а при анализе риска необходимости в проведении повторной реваскуляризации целевого сосуда (TVR) в отдаленном периоде – тенденция к клиническому преимуществу в подгруппе без лейкоцитоза ( $p = 0,099$ ). Между подгруппами не было различий в повторных ИМ и общей смертности.

Разработанная прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза ИСКА позволяет верифицировать этих пациентов до проведения инвазивной КАГ и, соответственно, своевременно начать введение ингибиторов GP IIb/IIIa и гепарина натрия, что является одним из необходимых условий применения методики ОКВ.

При построении модели были выявлены предикторы развития массивного тромбоза ИСКА, в число которых вошли нижняя локализация ИМ, количество тромбоцитов, величина МНО, АЧТВ и общий билирубин сыворотки крови. И хотя количество тромбоцитов, величина МНО не были независимыми предикторами, тем не менее их исключение приводило к ухудшению качества модели. Важно, что установленные предикторы являются общедоступными, определяемыми в рутинной клинической практике, не требуют дополнительного времени при обследовании пациентов.

Легко объяснимы данные о том, что увеличение числа тромбоцитов, МНО, АЧТВ являются предикторами развития массивного тромбоза.

Полученные нами данные о том, что повышение уровня билирубина может обуславливать массивный тромбоз коронарной артерии, согласуются с результатами других исследований, которые также выявили значимо более высокие уровни общего билирубина у пациентов с ИМпСТ с высокой тромботической нагрузкой по сравнению с пациентами с ИМпСТ, не имеющими высокой тромботической нагрузки (14,4 [4,3–22,9] против 7,7 [2,4–20,3] ммоль/л;  $p \leq 0,001$ ) [378]. Более того, повышенный уровень билирубина может быть предиктором одногодичных неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии [379].

Полагают, что острая ишемия миокарда активирует оксидативный стресс, приводя к повышению активности гемоксигеназы, которая отвечает за синтез и разрушение билирубина, в результате чего уровень общего билирубина повышается и степень этого повышения отражает срыв компенсаторных механизмов при ИМ [380]. Следует сказать: уровень билирубина может быть повышен и у пациентов с сердечной недостаточностью, а его снижение может отражать улучшение конечного систолического/диастолического диаметра и ФВ после ресинхронизирующей терапии [381], что можно использовать для контроля за состоянием пациентов, например, в госпитальном периоде.

В обзоре литературы мы привели основные шкалы (номограммы), которые используют для предсказания развития феномена “no reflow” [196; 197],

включающие в себя различные клинические (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc) [204], ангиографические (Syntax score) [202] и многие лабораторные показатели (от лейкоцитов до сложных биохимических маркеров [203; 206], однако в нашей модели они не имели предсказательной ценности в отношении развития массивного тромбоза.

Примененный в нашем исследовании алгоритм отбора дает возможность определить пациентов с острым ИМпСТ и массивным коронарным тромбозом, подходящих на методику отсроченного стентирования ИСКА (см. Рисунок 21) , что позволяет статистически значимо снизить частоту развития феномена “no reflow” и улучшить отдаленные клинические исходы.

В заключение следует еще раз отметить, как это важно – выявлять пациентов, имеющих высокую тромботическую нагрузку во время ИМпСТ, и принимать соответствующие лечебные мероприятия. Подтверждать эту позицию могут данные о том, что высокая степень тромботической нагрузки неблагоприятно влияет на краткосрочный и длительный прогноз. Так, в исследовании U. Köktürk и соавт. было показано: у пациентов с большим тромбозом, по сравнению с пациентами с малым тромбозом, более частое развитие феномена “no reflow” (10,6% против 5,2%;  $p = 0,033$ ) и тромбоза стента (7,5% против 3,3%;  $p = 0,042$ ), более высокая тридцатидневная смертность (9,8% против 3,8%;  $p = 0,009$ ) и частота неблагоприятных крупных сердечно-сосудистых событий (16,5% против 9,6%;  $p = 0,030$ ). Больше число неблагоприятных событий отмечено и через 10-тилетний период (56,4% против 46,2%;  $p = 0,044$ ) (ОШ для MACE было 1,62, 95% ДИ: 1,01–2,61;  $p = 0,045$ ), хотя различий в смертности не выявлено [10].

С нашей точки зрения можно сказать, что ОКВ – перспективная методика терапии у пациентов с ИМпСТ. Методика ОКВ, как мы уже показывали, демонстрирует очевидные преимущества по суррогатным ангиографическим точкам (TIMI, MBG, CFTC) и по «твердым» клиническим точкам.

Важно соблюдать правильный алгоритм отбора пациентов для стратегии ИСКА или ОКВ (см. Рисунок 21). Метод ОКВ целесообразно использовать

у пациентов со стабильным кровотоком ТІМІ 3, полученным с помощью МИМС, после воздействия на крупный тромб ТТГ 3–4. ОКВ не следует рассматривать у пациентов, у которых не удастся достичь эпикардального коронарного кровотока ТІМІ 3 с применением МИМС.

Не менее значимым является соблюдение сроков до проведения контрольной КАГ после «индексного» события. По результатам нашей работы этот срок должен составлять в среднем 6 дней. Этот срок достаточен для того, чтобы не только устранился спазм коронарной артерии, вызванный высокой симпатической активностью в начале ИМ, но и подействовала медикаментозная терапия на размеры и состав тромба в ИСКА. Необходимо соблюдать режим медикаментозной терапии, соответствующий современным рекомендациям [4]. При этом важно в качестве второго компонента дезагрегантной терапии выбирать более мощный ингибитор P2Y<sub>12</sub>, особенно учитывая возможную вариабельность индивидуального ответа на клопидогел [382]. Кроме того, имеются данные мета-анализа 15 исследований, в котором показано, что нагрузочная доза тикагрелора (180 мг) по сравнению с клопидогрелом (600 мг) обеспечивала более низкий риск развития феномена “slow / no reflow” во время ЧКВ (ОШ 0,25, 95% ДИ: 0,15–0,39;  $p < 0,05$ ) без увеличения риска кровотечений после КАГ, а также увеличивалось число пациентов, восстанавливающих кровотоки в ИСКА до уровня ТІМІ 3 (ОШ 1,85, 95% ДИ: 1,4–2,45;  $p < 0,05$ ) и снижалась частота МАСЕ через 30 и 180 дней после ЧКВ (ОШ 0,58, 95% ДИ: 0,41–0,82;  $p < 0,05$  и ОШ 0,27, 95% ДИ: 0,15–0,46;  $p < 0,05$  соответственно) [208]. Помимо того что тикагрелор быстро и более выражено ингибирует рецептор P2Y<sub>12</sub>, чем клопидогрел, его антиагрегантные эффекты могут быть усилены за счет уникального влияния на аденозин [383]. Известно, что увеличение уровня аденозина вызывает дилатацию коронарных артерий, увеличивает скорость коронарного кровотока и ингибирует активацию тромбоцитов рецепторами A<sub>2A</sub> и A<sub>2B</sub> и оказывает другие вазопротективные и кардиопротективные эффекты [384; 385].

Под влиянием тикагрелора происходит уменьшение микроэмболизации, снижение активности путей свертывания крови и воспаления, чем также

объясняют его протективную роль в отношении риска развития феномена “slow / no reflow” [386].

При выборе стратегии ОКВ следует не менее 24 ч проводить инфузию ингибитора GP IIb/IIIa. Препараты этого класса рассматриваются как важная составляющая терапии при высокой тромботической нагрузке или выявлении синдрома “no reflow” (класс доказательств IIaC) и ограниченно рекомендованы в других ситуациях (например, рутинное использование при ИМ) [3; 4]. Важно, что обязательное применение ингибитора GP IIb/IIIa у наших пациентов с ОКВ не увеличивало риска кровотечений. Нами было использовано внутривенное системное введение ингибиторов GP IIb/IIIa, однако несомненный интерес представляют данные о том, что внутрикоронарное введение ингибиторов GP IIb/IIIa в высоких дозах улучшало частоту достижения кровотока TIMI 3 и снизило 30-дневную частоту MACE без увеличения риска кровотечения и тромбоцитопении, по сравнению с внутривенным введением [219], что может быть в дальнейшем использовано для улучшения результатов ОКВ.

## ВЫВОДЫ

1. По данным мета-анализа, отсроченное стентирование приводило к меньшей частоте развития феномена «невосстановленного коронарного кровотока» у пациентов с острым ИМпСТ при оценке эпикардального кровотока по TIMI < 3 (ОШ 2,00, 95% ДИ: 1,49–2,69;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 16\%$ ), по STFC (ОШ 10,29, 95% ДИ: 0,96–19,62;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 96\%$ ) и миокардиальной перфузии MBG < 2 (ОШ 4,69, 95% ДИ: 1,98–11,14;  $p = 0,005$ ;  $I^2 = 59\%$ ), а также значимо меньшей частоте больших сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,04–1,60;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 42\%$ ), особенно при исходном значении TTG  $\geq 3$  (ОШ 1,83, 95% ДИ: 1,28–2,62;  $p = 0,0009$ ;  $I^2 = 41\%$ ) и средним промежутком до повторного вмешательства от 4 до 7 дней (ОШ 3,15, 95% ДИ: 1,86–5,32;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ).
2. По данным собственного исследования, отсроченное коронарное вмешательство у пациентов с ИМпСТ, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, увеличивает шансы выявления кровотока TIMI 3, MBG 2–3 в 2,9 раза (95% ДИ: 1,03–6,4) и выявления резолюции сегмента ST  $\geq 70$  – в 2,8 раза (95% ДИ: 1,3–13,6).
3. Применение отсроченного коронарного вмешательства по сравнению с методикой немедленной имплантации стента у пациентов с ИМпСТ, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, не ухудшает краткосрочный и длительный прогноз в отношении смертности по любой причине (8,8% и 11,4%;  $p = 0,609$ ), но имеется тенденция к более низкой частоте крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (12,5 и 22,8%;  $p = 0,09$ ).
4. Применение методики отсроченного коронарного вмешательства позволяет в 52,5% случаев избежать имплантации стента и тем самым снижает вероятность развития стент-ассоциированных событий в ближайшем и отдаленном периоде.

5. При выполнении отсроченного стентирования на втором этапе вмешательства происходит изменение параметров эпикардиальной артерии в сравнении с исходными данными – в 81% случаев увеличивается диаметр артерии (Me (Q1–Q3): с 3,5 (3–3,8) до 3,6 (3,2–4,1);  $p < 0,001$ ) и в 92% случаев уменьшается протяженность целевого поражения (Me (Q1–Q3): с 25,5 (20–32) до 17 (17–25);  $p < 0,001$ ), что приводит к лучшей калибровке размера стента.
6. На основании однофакторного и многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии было установлено, что предикторами развития массивного коронарного тромбоза являются: нижняя локализация инфаркта миокарда, количество тромбоцитов, величина МНО, АЧТВ и общий билирубин сыворотки крови, и была разработана модель развития массивного коронарного тромбоза. Проведен анализ регрессионной функции с помощью ROC-анализа. Чувствительность модели составила 70,4% и специфичность – 74,4%, что указывает на ее высокие прогностические качества.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная прогностическая модель развития массивного коронарного тромбоза, на основе лабораторных и инструментальных данных, позволяет еще до проведения первичной коронарографии у пациентов, поступивших с острым ИМпСТ, спрогнозировать выраженность тромботической нагрузки инфаркт-связанной коронарной артерии, тем самым заранее определить оптимальную тактику лечения. Это даст возможность снизить вероятность дистальной эмболизации фрагментами разрушенного тромба и, как следствие, развития феномена «невосстановленного коронарного кровотока» (“no reflow”).
2. Отсроченное коронарное вмешательство на инфаркт-связанной артерии следует предлагать пациентам со «стабильным» коронарным кровотоком TIMI 3 и массивным коронарным тромбозом (соответствует градации не менее 3 ангиографической классификации коронарного тромбоза TTG – продольный размер тромба более  $\frac{1}{2}$ , но менее двух диаметров инфаркт-связанной коронарной артерии). Под стабильным коронарным кровотоком следует понимать наличие антеградного кровотока по эпикардиальной инфаркт-связанной коронарной артерии уровня не менее чем TIMI 3 на серии (не менее 3) контрольных ангиографических съемок с интервалом в 10 мин.
3. Для отбора пациента на тактику отсроченного коронарного вмешательства у пациентов с массивным коронарным тромбозом рекомендовано использовать разработанный алгоритм.
4. При проведении отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с массивным коронарным тромбозом оптимальный временной интервал до повторного исследования должен составлять не менее 5–7 суток.
5. Отсроченное коронарное вмешательство на инфаркт-связанной коронарной артерии не должно быть рекомендовано пациентам, у которых не удастся достичь стабильного коронарного кровотока TIMI 3 и с незначительной

степенью коронарного тромбоза (соответствует градации 0–2 ангиографической классификации коронарного тромбоза ТТG).

6. Методика отсроченного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной коронарной артерии должна сопровождаться комплексной фармакологической терапией, с созданием оптимальной гипокоагуляционной среды (аспирин, клопидогрел или прасугрел либо тикагрелор), нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, обязательно ингибиторов Gr IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ACT – activated clotting time – время активированного свертывания
- AUC – area under curve – площадь под ROC-кривой
- CTFC – corrected TIMI frame count – скорректированное количество кадров TIMI
- ESC – European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов
- GP – гликопротеин
- MACE – major adverse cardiac events – большие кардиальные осложнения
- MBG – myocardial blush grade – шкала микрососудистой перфузии миокарда
- MSI – myocardial salvage index – индекс спасенного миокарда
- NLR – neutrophil lymphocyte ratio – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов
- RoB – risk of bias – риск смещения
- ROC – receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника
- RPR – red cell distribution width-to-platelet ratio – отношение ширины распределения эритроцитов к тромбоцитам
- TIMI – thrombolysis in myocardial infarction flow – шкала антеградной перфузии коронарной артерии
- TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа
- TTG – TIMI thrombus grade score – классификация внутрикоронарного тромбоза
- TVR – target vessel revascularization – повторная реваскуляризация целевого сосуда
- QCA – Quantitative coronary angiography – количественная коронарная ангиография
- Ао – аорта
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВТК – ветвь тупого края

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМА – интермедиальная артерия

ИМТ – индекс массы тела

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия

КАГ – коронарография

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МВА – мануальная вакуумная тромбаспирация

МИМС – минимальная инвазивная механическая стратегия

МЖП – межжелудочковая перегородка

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий

нсОКВ – отсроченное коронарное вмешательство без последующей имплантации стента

НФГ – нефракционированный гепарин

ОВ – огибающая ветвь

ОКВ – отсроченное коронарное вмешательство

ОКС – острый коронарный синдром

ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПВ – промежуточная ветвь

ПЖ – правый желудочек

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

РТЭ – реолитическая тромбэктомия

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бойцов, С.А. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский регистр острого инфаркта миокарда / С.А. Бойцов, Р.М. Шахнович, А.Д. Эрлих [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 41–51. – DOI 10.18087/cardio.2021.6.n1595.
2. Азаров, А.В. Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 2. – С. 77–93. – DOI 10.18786/2072-0505-2022-50-018.
3. Аверков, О.В. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.В. Аверков, Д.В. Дупляков, М.Ю. Гиляров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251–310. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4103.
4. Byrne, R.A. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al.] // European heart journal. – 2023. Vol. 44, N 38. P. 3720–3826. – DOI 10.1093/eurheartj/ehad191.
5. Gupta, S. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction / S. Gupta, M.M. Gupta // Indian heart journal. – 2016. – Vol. 68, N 4. P. 539–551. – DOI 10.1016/j.ihj.2016.04.006.
6. Alkhalil, M. Prognostic role of residual thrombus burden following thrombectomy: insights from the TOTAL trial / M. Alkhalil, M. Kuzemczak, R. Zhao [et al.] // Circulation. Cardiovascular interventions. – 2022. – Vol. 15, N 5. P. e011336. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011336.
7. Sianos, M.I. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden / G. Sianos, M.I. Papafaklis, J. Daemen [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50, N 7. – P. 573–583. – DOI 10.1016/j.jacc.2007.04.059.

8. Yamamoto, M.H. Rationale and design of the TACTICS registry: optical coherence tomography guided primary percutaneous coronary intervention for patients with acute coronary syndrome / M.H. Yamamoto, S. Kondo, T. Mizukami [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2022. – Vol. 80, N 6. P. 505–510. – DOI 10.1016/j.jjcc.2022.07.002.
9. Азаров, А.В. Стратегия отсроченного вмешательства без имплантации стента при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленном массивным тромбозом инфаркт-связанной артерии / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2023. – № 3(44). – С. 36–43. – DOI 10.38109/2225-1685-2023-3-36-43.
10. Köktürk, U. Prognostic significance of thrombus burden on short- and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / U. Köktürk, M.U. Somuncu, B. Uygur [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2022. – Vol. 33, N 7. – P. 559–565. – DOI 10.1097/MCA.0000000000001178.
11. Durante, A. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow / A. Durante, P.G. Camici // *International journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 187. – P. 273–280. – DOI 10.1016/j.ijcard.2015.03.359.
12. Терещенко, А.С. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством / А.С. Терещенко, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 918–927. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927.
13. Алексеева, Я.В. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда / Я.В. Алексеева, Е.В. Вышлов, В.Ю. Усов, В.А. Марков // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 19–26. – DOI 10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26.
14. Алесян, Б.Г. Осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах / Б.Г. Алесян, А.В. Абросимов // *Рентгенэндоваскулярная хирургия*.

- Национальное руководство / ред. Б.Г. Алекян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – Т. 2.: Ишемическая болезнь сердца. – С. 399–445.
15. Протопопов, А.В. Чрескожные коронарные вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство / ред. Б.Г. Алекян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – Т. 2.: Ишемическая болезнь сердца. – С. 507–514.
  16. Van 't Hof, A.W. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group / A.W. van 't Hof, A. Liem, H. Suryapranata [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, N 23. – P. 2302–2306. – DOI 10.1161/01.cir.97.23.2302.
  17. Pantea-Roşan, L.R. A narrative review of the classical and modern diagnostic methods of the no-reflow phenomenon / L.R. Pantea-Roşan, S.G. Bungau, A.F. Radu [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12, N 4. – P. 932. – DOI 10.3390/diagnostics12040932.
  18. Азаров, А.В. Сравнение исходов стентирования коронарных артерий при остром инфаркте миокарда, обусловленного массивным коронарным тромбозом / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев [и др.] // *Трансплантология*. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 464-476. – DOI 10.23873/2074-0506-2023-15-4-464-476.
  19. Caiazzo, G. State of the art: no-reflow phenomenon / G. Caiazzo, R.L. Musci, L. Frediani // *Cardiology clinics*. – 2020. – Vol. 38, N 4. – P. 563–573. – DOI doi.org/10.1016/j.ccl.2020.07.001.
  20. Ndrepepa, G. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction / G. Ndrepepa, K. Tiroch, M. Fusaro [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, N 21. – P. 2383–2389. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
  21. Montone, R.A. “No-reflow”: update su diagnosi, fisiopatologia e strategie terapeutiche / R.A. Montone, M. Camilli, M.G. Del Buono [et al.] // *Giornale*

- italiano di cardiologia (2006). – 2020. – Vol. 21, N 6, Suppl 1. – P. 4S–14S. – DOI 10.1714/3373.33487.
22. Журавлев, А.С. 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 / А.С. Журавлев, А.В. Азаров, С.П. Семитко, Д.Г. Иоселиани // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 99–105. – DOI 10.18087/cardio.2021.2.n1175.
23. Katayama, Y. No-reflow phenomenon and in vivo cholesterol crystals combined with lipid core in acute myocardial infarction / Y. Katayama, A. Taruya, M. Kashiwagi [et al.] // International journal of cardiology. Heart & vasculature. – 2022. – Vol. 38. – P. 100953. – DOI 10.1016/j.ijcha.2022.100953.
24. Yadav, R. Myocardial preservation during primary percutaneous intervention: It's time to rethink? / R. Yadav, S. Yadav, K.C. Goswami, G. Yadav // Indian heart journal. – 2021. – Vol. 73, N 4. – P. 395–403. – DOI 10.1016/j.ihj.2021.07.008.
25. Азаров, А.В. Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена “slow/no-reflow” / А.В. Азаров, С.П. Семитко, А.С. Журавлев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 6–13. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2761.
26. Xiao, Y. Effects of different strategies on high thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary catheterization / Y. Xiao, X. Fu, Y. Wang [et al.] // Coronary artery disease. – 2019. – Vol. 30, N 8. – P. 555–563. – DOI 10.1097/MCA.0000000000000743.
27. Alidoosti, M. Correlates of the "no-reflow" or "slow-flow" phenomenon in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / M. Alidoosti, R. Lotfi,

- M. Lotfi-Tokaldany [et al.] // The journal of Tehran Heart Center. 2018. – Vol. 13, N 3. – P. 108–114.
28. Kelbaek, H. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial / H. Kelbaek, C.J. Terkelsen, S. Helqvist [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51, N 9. – P. 899–905. – DOI 10.1016/j.jacc.2007.10.047.
  29. Levine, G.N. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction / G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67, N 10. – P. 1235–1250. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.10.005.
  30. Wald, D.S. Preventive percutaneous coronary intervention and aspiration thrombectomy-updates in the management of ST-elevation myocardial infarction / D.S. Wald, J.P. Bestwick // Journal of thoracic disease. – 2016. – Vol. 8, N 8. – P. 1908–1912. – DOI 10.21037/jtd.2016.07.73.
  31. Harbaoui, B. Delayed versus immediate stenting during STEMI: Towards a "tailored" strategy for primary PCI? / B. Harbaoui, P. Motreff, P. Lantelme // Archives of cardiovascular diseases. – 2016. – Vol. 109, N 6–7. – P. 373–375. – DOI 10.1016/j.acvd.2016.03.001.
  32. Kelbaek, H. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial / H. Kelbæk, D.E. Høfsten, L. Køber [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387, N 10034. – P. 2199–2206. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)30072
  33. Ibanez, I. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the

- management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, N 2. – P. 119–177. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx393.
34. Ганюков, В.И. Отсроченное стентирование инфарктзависимой коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / В.И. Ганюков // *Эндоваскулярная хирургия*. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 18–25. – DOI 10.24183/2409-4080-2017-4-1-18-25.
35. Азаров, А.В. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии / А.В. Азаров, С.П. Семитко, М.Г. Глезер [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 40–45. – DOI 10.15829/1728-8800-2017-1-40-45.
36. Yoshitomi, Y. Coronary vasoreactivity to ergonovine after angioplasty: difference between the infarct-related coronary artery and the noninfarct-related coronary artery / Y. Yoshitomi, S. Kojima, T. Sugi [et al.] // *Coronary artery disease*. – 1998. – Vol. 9, N 2–3. – P. 105–111.
37. Sakellariou, X.M. Should deferred stenting still be considered in ST-elevation myocardial infarction with high thrombus burden? / X.M. Sakellariou, G.I. Katsanos, A.P. Efstathopoulos [et al.] // *Journal of cardiovascular development and disease*. – 2021. – Vol. 8, N 6. – P. 59. – DOI 10.3390/jcdd8060059.
38. Nepper-Christensen, L. Angiographic outcome in patients treated with deferred stenting after ST-segment elevation myocardial infarction-results from DANAMI-3-DEFER / L. Nepper-Christensen, H. Kelbæk, K.A. Ahtarovski [et al.] // *European heart journal. Acute cardiovascular care*. – 2022. – Vol. 11, N 10. – P. 742–748. – DOI 10.1093/ehjacc/zuac098.
39. Isaaz, K. A new approach of primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction based on minimalist immediate mechanical intervention /

- K. Isaaz, C. Robin, A. Cerisier [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2006. – Vol. 17, N 3. – P. 261–269. – DOI 10.1097/00019501-200605000-00010.
40. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction / GUSTO investigators // *The New England journal of medicine*. – 1993. – Vol. 329, N 10. – P. 673–682. – DOI 10.1056/NEJM199309023291001.
41. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings / TIMI Study Group // *The New England journal of medicine*. – 1985. – Vol. 312, N 14. – P. 932–936. – DOI 10.1056/NEJM198504043121437.
42. Morrison, L.J. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis / L.J. Morrison, P.R. Verbeek, A.C. McDonald [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283, N 20. – P. 2686–2692. – DOI 10.1001/jama.283.20.2686.
43. Boersma, E. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma, A.C. Maas, J.W. Deckers, M.L. Simoons // *Lancet (London, England)*. – 1996. – Vol. 348, N 9030. – P. 771–775. – DOI 10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
44. Stone, G.W. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial / G.W. Stone, C.L. Grines, K.F. Browne [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – Vol. 25, N 2. – P. 370–377. – DOI 10.1016/0735-1097(94)00367-y.
45. Weaver, W.D. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review / W.D. Weaver, R.J. Simes, A. Betriu [et al.] // *JAMA*. – 1997. – Vol. 278, N 23. – P. 2093–2098.
46. Stone, G.W. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction / G.W. Stone, C.L. Grines, K.F. Browne [et al.] // *The American journal*

- of cardiology. – 1995. – Vol. 75, N 15. – P. 987–992. – DOI 10.1016/s0002-9149(99)80709-7.
47. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction / Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators // *The New England journal of medicine*. – 1997. – Vol. 336, N 23. – P. 1621–1628. – DOI 10.1056/NEJM199706053362301.
  48. Keeley, E.C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet (London, England)*. – 2003. – Vol. 361, N 9351. – P. 13–20. – DOI 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
  49. Huynh, T. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies / T. Huynh, S. Perron, J. O'Loughlin [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, N 24. – P. 3101–3109. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793745.
  50. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40, N 2. – P. 87–165. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy394.
  51. Borgia, F. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis / F. Borgia, S.G. Goodman, S. Halvorsen [et al.] // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31, N 17. – P. 2156–2169. – DOI 10.1093/eurheartj/ehq204.
  52. Cantor, W.J. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction / W.J. Cantor, D. Fitchett, B. Borgundvaag [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360, N 26. – P. 2705–2718. – DOI 10.1056/NEJMoa0808276.
  53. Arbel, Y. Long-term Follow-up of the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI) / Y. Arbel, D.T. Ko, A.T. Yan [et al.] // *The Canadian journal*

- of cardiology. – 2018. – Vol. 34, N 6. – P. 736–743. – DOI 10.1016/j.cjca.2018.02.005.
54. Collet, J.P. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy / J.P. Collet, G. Montalescot, M. Le May [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48, N 7. – P. 1326–1335. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.03.064.
55. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial / Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators // Lancet (London, England). – 2006. – Vol. 367, N 9510. – P. 569–578. – DOI 10.1016/S0140-6736(06)68147-6.
56. Eisenberg, P.R. Activation of prothrombin accompanying thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator / P.R. Eisenberg, B.E. Sobel, A.S. Jaffe // Journal of the American College of Cardiology. – 1992. – Vol. 19, N 5. – P. 1065–1069. – DOI 10.1016/0735-1097(92)90296-y.
57. Sezer, M. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention / M. Sezer, H. Oflaz, T. Gören [et al.] // The New England journal of medicine. – 2007. – Vol. 356, N 18. – P. 1823–1834. – DOI 10.1056/NEJMoa054374.
58. Sezer, M. Effect of intracoronary streptokinase administered immediately after primary percutaneous coronary intervention on long-term left ventricular infarct size, volumes, and function / M. Sezer, A. Cimen, E. Aslanger [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54, N 12. – P. 1065–1071. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.04.083.
59. Geng, W. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction / W. Geng, Q. Zhang, J. Liu [et al.] // Journal of interventional cardiology. – 2018. – Vol. 31, N 2. – P. 136–143. – DOI 10.1111/joic.12461.

60. McCartney P.J. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial / P.J. McCartney, H. Eteiba, A.M. Maznyczka [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 321, N 1. – P. 56–68. – DOI 10.1001/jama.2018.19802.
61. Fu, Y. Comparison of myocardial microcirculatory perfusion after catheter-administered intracoronary thrombolysis with anisodamine versus standard thrombus aspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction / Y. Fu, X.S. Gu, G.Z. Hao [et al.] // Catheterization and cardiovascular interventions. – 2019. – Vol. 93, N S1. – P. 839–845. – DOI 10.1002/ccd.28112.
62. Kulick, N. Safety and efficacy of intracoronary thrombolytic agents during primary percutaneous coronary intervention for STEMI / N. Kulick, K.A. Friede, G.A. Stouffer // Expert review of cardiovascular therapy. – 2023. – Vol. 21, N 3. – P. 165–175. – DOI 10.1080/14779072.2023.2184353.
63. Fan, G. Safety and efficacy of intracoronary recombinant human prourokinase administration in patients with acute myocardial infarction and ST-segment elevation: A meta-analysis of randomized controlled trials / G. Fan, X.G. Wu, W.P. Jiao // Experimental and therapeutic medicine. – 2022. – Vol. 25, N 1. – P. 40. – DOI 10.3892/etm.2022.11739.
64. Noma, S. Adjunctive catheter-directed thrombolysis during primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden / S. Noma, H. Miyachi, I. Fukuizumi [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11, N 1. – P. 262. – DOI 10.3390/jcm11010262.
65. Singh, R. Management of no reflow during percutaneous transcatheter coronary angioplasty with catheter-directed intracoronary thrombolysis: a retrospective observational study / R. Singh, S.K. Singla, A. Singla [et al.] // International journal of applied & basic medical research. – 2022. – Vol. 12, N 4. – P. 260–264. – DOI 10.4103/ijabmr.ijabmr\_407\_22.
66. Greco, C. Usefulness of local delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary

- percutaneous coronary intervention (the delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [DISSOLUTION] randomized trial) / C. Greco, F. Pelliccia, G. Tanzilli [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 112, N 5. – P. 630–635. – DOI 10.1016/j.amjcard.2013.04.036.
67. Pelliccia, F. Long-term outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with low-dose intracoronary thrombolysis during primary percutaneous coronary intervention: the 5-year results of the DISSOLUTION Trial / F. Pelliccia, C. Greco, G. Tanzilli [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2021. – Vol. 51, N 1. – P. 212–216. – DOI 10.1007/s11239-020-02157-w.
68. Nordmann, A.J. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials / A.J. Nordmann, P. Hengstler, T. Harr [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2004. – Vol. 116, N 4. – P. 253–262. – DOI 10.1016/j.amjmed.2003.08.035.
69. Stone, G.W. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction / G.W. Stone, C.L. Grines, D.A. Cox [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2002. – Vol. 346, N 13. – P. 957–966. – DOI 10.1056/NEJMoa013404.
70. Kastrati, A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction / A. Kastrati, A. Dibra, C. Spaulding [et al.] // *European heart journal*. – 2007. – Vol. 28, N 22. – P. 2706–2713. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm402.
71. Kloner, R.A. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog / R.A. Kloner, C.E. Ganote, R.B. Jennings // *The Journal of clinical investigation*. – 1974. – Vol. 54, N 6. – P. 1496–1508. – DOI 10.1172/JCI107898.

72. Schwartz, B.G. Coronary no reflow / B.G. Schwartz, R.A. Kloner // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 873–882. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2011.06.009.
73. Soeda, T. Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture / T. Soeda, T. Higuma, N. Abe [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 103–110. – DOI 10.1093/ehjci/jev341.
74. Bouleti, C. The no-reflow phenomenon: State of the art / C. Bouleti, N. Mewton, S. Germain // *Archives of cardiovascular diseases*. – 2015. – Vol. 108, N 12. – P. 661–674. – DOI 10.1016/j.acvd.2015.09.006.
75. Fajar, J.K. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis / J.K. Fajar, T. Heriansyah, M.S. Rohman // *Indian heart journal*. – 2018. – Vol. 70, N Suppl 3(Suppl 3). – P. S406–S418. – DOI 10.1016/j.ihj.2018.01.032.
76. Криночкин, Д.В. Контрастная эхокардиография с оценкой миокардиальной перфузии в диагностике феномена “no-reflow” у пациента с острым инфарктом миокарда / Д.В. Криночкин, И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов [и др.] // *Атеросклероз*. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 52–58. – DOI 10.15372/ATER20190208.
77. Pantea-Roşan, L.R. A narrative review of the classical and modern diagnostic methods of the no-reflow phenomenon / L.R. Pantea-Roşan, S.G. Bungau, A.F. Radu [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12, N 4. – P. 932. – DOI 10.3390/diagnostics12040932.
78. Jin, W.Y. Microvascular perfusion and cardiac function after revascularization assessed by myocardial contrast echocardiography in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / W.Y. Jin, T.G. Zhu, H. Chen [et al.] // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. – 2023. – Vol. 51, N 2. – P. 151–157. – DOI 10.3760/cma.j.cn112148-20230104-00006.

79. d'Entremont, M.A. No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: an angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial / M.A. d'Entremont, A. Alazzoni, V. Dzavik [et al.] // *EuroIntervention*. – 2023. – Vol. 19. N 5. – P. e394–e401. – DOI 10.4244/EIJ-D-23-00112.
80. Vergallo, R. Pre-stenting residual thrombotic volume assessed by dual quantitative coronary angiography predicts microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / R. Vergallo, M. Lombardi, G. Besis [et al.] // *Minerva cardiology and angiology*. – 2023. – Vol. 71, N 4. P. 421–430. – DOI 10.23736/S2724-5683.22.06156-7.
81. Choo, E.H. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality / E.H. Choo, P.J. Kim, K. Chang [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2014. – Vol. 25, N 5. – P. 392–398. – DOI 10.1097/MCA.000000000000108.
82. Harrison, R.W. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction / R.W. Harrison, A. Aggarwal, F.S. Ou [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 111, N 2. – P. 178–184. – DOI 10.1016/j.amjcard.2012.09.015.
83. Choo, E. Long-term prognostic impact of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with St-segment elevation myocardial infarction // *Circulation*. – 2013. – Vol. 1288, N Suppl 22. – A15199.
84. Tasar, O. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / O. Tasar, A.K. Karabay, V. Oduncu, C. Kirma // *Coronary artery disease*. – 2019. – Vol. 30, N 4. – P. 270–276. – DOI 10.1097/MCA.0000000000000726.

85. Pantea-Roşan, L.R. No-reflow after PPCI-A predictor of short-term outcomes in STEMI patients / L.R. Pantea-Roşan, V.A. Pantea, S. Bungau [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, N 9. – P. 2956. – DOI 10.3390/jcm9092956.
86. Hoffmann, R. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function / R. Hoffmann, P. Haager, J. Arning [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2003. – Vol. 92, N 9. – P. 1015–1019. – DOI 10.1016/j.amjcard.2003.07.001.
87. Galiuto, L. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization / L. Galiuto, A. Lombardo, A. Maseri [et al.] // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2003. – Vol. 89, N 7. – P. 731–737. – DOI 10.1136/heart.89.7.731.
88. Nallamothu, B.K. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention / B.K. Nallamothu, E.H. Bradley, H.M. Krumholz // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 357, N 16. – P. 1631–1638. – DOI 10.1056/NEJMra065985.
89. Бессонов, И.С. Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, Е.А. Горбатенко [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 40-46. – DOI 10.18087/cardio.2021.2.n1314.
90. Бессонов, И.С. Влияние времени «дверь-баллон» на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от длительности догоспитальной задержки / И.С. Бессонов, С.С. Сапожников, А.А. Шадрин [и др.] // *Кардиология*. – 2023. – Т. 63, № 6. – С. 28-36. – DOI 10.18087/cardio.2023.6.n2245.
91. Kaya, A. Atrial fibrillation: a novel risk factor for no-reflow following primary percutaneous coronary intervention / A. Kaya, M. Keskin, M.A. Tatlisu [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71, N 2. – P. 175–182. – DOI 10.1177/0003319719840589.

92. Elbendary, M.W. Correlation between endothelial dysfunction and occurrence of no-reflow in patients undergoing post-thrombolysis early invasive percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction / M.W. Elbendary, M.A. Saleh, S.S. Sabet, I. Bastawy // *The Egyptian heart journal*. – 2022. – Vol. 74, N 1. – P. 70. – DOI 10.1186/s43044-022-00309-2.
93. Namazi, M. The no-reflow phenomenon: is it predictable by demographic factors and routine laboratory data? / M. Namazi, E. Mahmoudi, M. Safi [et al.] // *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. – 2021. – Vol. 92, N 5. – P. e2021297. – DOI 10.23750/abm.v92i5.10053.
94. Kennedy, S.R. Total ischemic time and age as predictors of PCI failure in STEMIs: A systematic review / S.R. Kennedy, Y. Kim, S. Martin, S.J. Rose // *The American journal of the medical sciences*. – 2023. – Vol. 366, N 3. – P. 227–235. – DOI 10.1016/j.amjms.2023.06.011.
95. Carrick, D. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI) / D. Carrick, K.G. Oldroyd, M. McEntegart [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, N 20. – P. 2088–2098. – DOI 10.1016/j.jacc.2014.02.530.
96. Durmaz, E. The impact of lesion complexity on no-reflow phenomenon and predictors of reversibility in patients treated with primary percutaneous intervention / E. Durmaz, B. Karadag, B. Ikitimur [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2020. – Vol. 31, N 8. – P. 678–686. – DOI 10.1097/MCA.0000000000000889.
97. Jinnouchi, H. Transient no reflow following primary percutaneous coronary intervention / H. Jinnouchi, K. Sakakura, H. Wada [et al.] // *Heart and vessels*. – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 429–436. – DOI 10.1007/s00380-013-0379-1.
98. Асташкин, Е.И. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 112-123.

99. Trandum-Jensen, T. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart / J. Trandum-Jensen, M.J. Janse, W.T. Fiolet [et al.] // *Circulation research*. – 1981. – Vol. 49, N 2. – P. 364–381. – DOI 10.1161/01.res.49.2.364.
100. Skyschally, A. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning / A. Skyschally, R. Schulz, G. Heusch // *Herz*. – 2008. – Vol. 33, N 2. – P. 88–100. – DOI 10.1007/s00059-008-3101-9.
101. Engler, R.L. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog / R.L. Engler, G.W. Schmid-Schönbein, R.S. Pavelec // *The American journal of pathology*. – 1983. – Vol. 111, N 1. – P. 98–111.
102. Ambrosio, G. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications / G. Ambrosio, I. Tritto // *American heart journal*. – 1999. – Vol. 138, N 2 Pt 2. – P. S69–S75. – DOI 10.1016/s0002-8703(99)70323-6.
103. Ito, B.R. Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance / B.R. Ito, G. Schmid-Schönbein, R.L. Engler // *Blood cells*. – 1990. – Vol. 16, N 1. – P. 145–166.
104. Lefer, A.M. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta / A.M. Lefer, P. Tsao, N. Aoki, M.A. Palladino Jr. // *Science (New York, N.Y.)*. – 1990. – Vol. 249, N 4964. – P. 61–64. – DOI 10.1126/science.2164258.
105. Furuichi, K. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury / K. Furuichi, T. Wada, Y. Iwata [et al.] // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34, N 9. – P. 2447–2455. – DOI 10.1097/01.CCM.0000233878.36340.10.
106. Niccoli, G. No-reflow: again prevention is better than treatment / G. Niccoli, R.K. Kharbanda, F. Crea, A.P. Banning // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31, N 20. – P. 2449–2455. – DOI 10.1093/eurheartj/ehq299.
107. Carden, D.L. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury / D.L. Carden, D.N. Granger // *The Journal of pathology*. – 2000. – Vol. 190, N 3. – P. 255–266. – DOI 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6.

108. Bell, R.M. There is more to life than revascularization: therapeutic targeting of myocardial ischemia/reperfusion injury / R.M. Bell, D.M. Yellon // *Cardiovascular therapeutics*. – 2011. – Vol. 29, N 6. – P. e67–e79. – DOI 10.1111/j.1755-5922.2010.00190.x.
109. Wang, Q. Pharmacological cardioprotection against ischemia reperfusion injury – the search for a clinical effective therapy / Q. Wang, C.J. Zuurbier, R. Huhn [et al.] // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, N 10. – P. 1432. – DOI 10.3390/cells12101432.
110. Turschner, O. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury / O. Turschner, J. D'hooge, C. Dommke [et al.] // *European heart journal*. – 2004. – Vol. 25, N 9. – P. 794–803. – DOI 10.1016/j.ehj.2004.01.006.
111. Karila-Cohen, D. Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina / D. Karila-Cohen, D. Czitrom, E. Brochet [et al.] // *European heart journal*. – 1999. – Vol. 20, N 23. – P. 1724–1730. – DOI 10.1053/euhj.1999.1714.
112. Mladenovic, Z.T. The cardioprotective role of preinfarction angina as shown in outcomes of patients after first myocardial infarction / Z.T. Mladenovic, A. Angelkov-Ristic, D. Tavciovski [et al.] // *Texas Heart Institute journal*. – 2008. – Vol. 35, N 4. – P. 413–418.
113. Nakagawa, Y. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidence of "preconditioning" / Y. Nakagawa, H. Ito, M. Kitakaze [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – Vol. 25, N 5. – P. 1076–1083. – DOI 10.1016/0735-1097(94)00542-x.
114. Schmidt, M.R. Remote ischemic conditioning for patients with STEMI / M.R. Schmidt, M.E. Rasmussen, H.E. Bøtker // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2017. – Vol. 22, N 4. – P. 302–309. – DOI 10.1177/1074248417702481.

115. Маслов, Л.Н. Активные формы кислорода – триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии / Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 1. – С. 3–24.
116. Gao, J. Short-and long-term effects of ischemic postconditioning in STEMI patients: a meta-analysis / J. Gao, J. Luo, F. Liu [et al.] // Lipids in health and disease. – 2015. – Vol. 14. – P. 147. – DOI 10.1186/s12944-015-0151-x.
117. Traverse, J.H. NHLBI-sponsored randomized trial of postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / J.H. Traverse, C.M. Swingen, T.D. Henry [et al.] // Circulation research. – 2019. – Vol. 124, N 5. – P. 769–778. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.118.314060.
118. Høfsten, D.E. The Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Ischemic postconditioning or deferred stent implantation versus conventional primary angioplasty and complete revascularization versus treatment of culprit lesion only: Rationale and design of the DANAMI 3 trial program / D.E. Høfsten, H. Kelbæk, S. Helqvist [et al.] // American heart journal. – 2015. – Vol. 169, N 5. – P. 613–621. – DOI 10.1016/j.ahj.2015.02.004.
119. Kim, E.K. Effect of ischemic postconditioning on myocardial salvage in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: cardiac magnetic resonance substudy of the POST randomized trial / E.K. Kim, J.Y. Hahn, Y.B. Song [et al.] // The international journal of cardiovascular imaging. – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 629–637. – DOI 10.1007/s10554-015-0589-y.
120. Ma, M. A randomized controlled clinical trial of prolonged balloon inflation during stent deployment strategy in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study / M. Ma, L. Wang, K.Y. Diao [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 30. – DOI 10.1186/s12872-022-02477-0.

121. Heusch, G. Coronary microembolization and microvascular dysfunction / G. Heusch, A. Skyschally, P. Kleinbongard // *International journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 258. – P. 17–23. – DOI 10.1016/j.ijcard.2018.02.010.
122. Skyschally, A. Coronary microembolization / A. Skyschally, K. Leineweber, P. Gres [et al.] // *Basic research in cardiology*. – 2006. – Vol. 101, N 5. P. 373–382. – DOI 10.1007/s00395-006-0616-1.
123. De Luca, G. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials / G. De Luca, H. Suryapranata, G.W. Stone [et al.] // *American heart journal*. – 2007. – Vol. 153, N. 3. – P. 343–353. – DOI 10.1016/j.ahj.2006.11.020.
124. Zhou, H. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention / H. Zhou, X.Y. He, S.W. Zhuang [et al.] // *World journal of emergency medicine*. – 2014. – Vol. 5, N 2. – P. 96–102. – DOI wjem.j.issn.1920-8642.2014.02.003.
125. Hori, M. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization / M. Hori, M. Inoue, M. Kitakaze [et al.] *The American journal of physiology*. – 1986. – Vol. 250, N3 Pt 2. – P. H509–H518. – DOI ajpheart.1986.250.3.H509.
126. Sianos, G. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention / G. Sianos, M.I. Papafaklis, P.W. Serruys // *The Journal of invasive cardiology*. – 2010. – Vol. 22, N 10 Suppl B. – P. 6B–14B.
127. Birdal, O. The relationship between clinical outcomes and calculated thrombus burden before and after initial flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / O. Birdal, S. Topçu, İ.H. Tanboğa [et al.] *The Eurasian journal of medicine*. – 2022. – Vol. 54, N 2. – P. 145–149. – DOI 10.5152/eurasianjmed.2022.21021.
128. Kirma, C. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center /

- C. Kirma, A. Izgi, C. Dunder [et al.] // *Circulation journal*. – 2008. – Vol. 72, N 5. P. 716–721. – DOI 10.1253/circj.72.716.
129. Yang, L. Prediction of no-reflow phenomenon in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / L. Yang, H. Cong, Y. Lu [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, N 26. P. e20152. – DOI 10.1097/MD.00000000000020152.
130. Karagiannidis, E. Micro-CT-Based Quantification of Extracted Thrombus Burden Characteristics and Association With Angiographic Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: The QUEST-STEMI Study / E. Karagiannidis, A.S. Papazoglou, G. Sofidis [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 646064. – DOI 10.3389/fcvm.2021.646064.
131. Sumaya, W. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy / W. Sumaya, L. Wallentin, S.K. James [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, N 13. – P. 1078–1085. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy013.
132. Kotronias, R.A. Machine learning assisted reflectance spectral characterisation of coronary thrombi correlates with microvascular injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome / R.A. Kotronias, K. Fielding, C. Greenhalgh [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 930015. – DOI 10.3389/fcvm.2022.930015.
133. Yip, H.K. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon / H.K. Yip, M.C. Chen, H.W. Chang [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 122, N 4. P. 1322–1332. – DOI 10.1378/chest.122.4.1322.
134. Limbruno, U. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability / U. Limbruno, M. De Carlo, S. Pistolesi [et al.] // *American heart journal*. – 2005. – Vol. 150, N 1. P. 102–108. – DOI 10.1016/j.ahj.2005.01.016.
135. Iwakura, K. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction / K. Iwakura,

- H. Ito, S. Kawano [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 38, N 2. – P. 472–477. – DOI 10.1016/s0735-1097(01)01405-x.
136. Niccoli, G. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention / G. Niccoli, S. Giubilato, E. Russo [et al.] // *European heart journal*. – 2008. – Vol. 29, N 15. P. 1843–1850. – DOI 10.1093/eurheartj/ehn325.
137. Khan, K.A. Comparison of angiographic results and clinical outcomes of no-reflow after stenting in left anterior descending (LAD) versus non-LAD culprit STEMI / K.A. Khan, R. Kumar, J.A. Shah [et al.] // *SAGE open medicine*. – 2022. – Vol. 10. – P. 20503121221088106. – DOI 10.1177/20503121221088106.
138. Satogami, K. Impact of plaque rupture detected by optical coherence tomography on transmural extent of infarction after successful stenting in ST-segment elevation acute myocardial infarction / K. Satogami, Y. Ino, T. Kubo [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2017. – Vol. 10, N 10. P. 1025–1033. – DOI 10.1016/j.jcin.2017.01.044.
139. Surendran, A. Lipidomic predictors of coronary no-reflow / A. Surendran, U. Ismail, N. Atefi [et al.] // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 79. – DOI 10.3390/metabo13010079.
140. Terada, K. Near-infrared spectroscopy to predict microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention / K. Terada, T. Kubo, R.D. Madder [et al.] // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 17, N 12. – P. e999–e1006. – DOI 10.4244/EIJ-D-20-01421.
141. Terada, K. Clinical outcomes of acute myocardial infarction arising from non-lipid-rich plaque determined by NIRS-IVUS / K. Terada, N. Wakana, T. Kubo [et al.] // *Scientific reports*. – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 11544. – DOI 10.1038/s41598-023-38578-9.
142. Lim, S. Association between high lipid burden of target lesion and slow TIMI flow in coronary interventions / S. Lim, J.J. Cha, S.J. Hong [et al.] *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11, N 18. – P. 5401. – DOI 10.3390/jcm11185401.

143. Chen, Y. Influence of stent length on periprocedural outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST segment elevation myocardial infarction / Y. Chen, Y.F. Gao, Y.F. Wang [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2022. – Vol. 17. – P. 1687–1695. – DOI 10.2147/CIA.S389302.
144. Huang, X. CHA2DS2-VASc score predicts the slow flow/no-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention / Huang X., Zheng W., Zhao X.D., Nie S.P. // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100, N 21. – P. e26162. – DOI 10.1097/MD.00000000000026162.
145. Azzalini, L. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / L. Azzalini, X. Millán, H.Q. Ly [et al.] // *Journal of interventional cardiology*. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 119–131. – DOI 10.1111/joic.12190.
146. Бессонов, И.С. Сравнение прямого стентирования и стентирования с преддилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, И.П. Зырянов [и др.] // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57, № 11. – С. 5–11. – DOI 10.18087/cardio.2017.11.10048.
147. Bashar, H. Impact of extracardiac vascular disease on outcomes of 1.4 million patients undergoing percutaneous coronary intervention / H. Bashar, A. Matetić, N. Curzen, M.A. Mamas // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2022. – Vol. 100, N 5. – P. 737–746. – DOI 10.1002/ccd.30404.
148. Kodaira, M. Outcomes of acute coronary syndrome patients with concurrent extracardiac vascular disease in the era of transradial coronary intervention: A retrospective multicenter cohort study / M. Kodaira, M. Sawano, T. Kuno [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, N 10. – P. e0223215. – DOI 10.1371/journal.pone.0223215.
149. Sanchez-Nadales, A. Contemporary trends in clinical characteristics, therapeutic strategies and outcomes in patients aged 80 years and older presenting with non-ST

- elevation myocardial infarctions in the United States / A. Sanchez-Nadales, E. Igbinomwanhia, R.A. Grimm [et al.] // *Current problems in cardiology*. – 2023. – Vol. 48, N 12. P. 101993. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2023.101993.
150. Bianco, M. Acute coronary syndrome in very elderly patients-a real-world experience / M. Bianco, F.F. Mottola, E. Cerrato [et al.] // *Heart and vessels*. – 2023. – Vol. 38, N 8. – P. 1019–1027. – DOI 10.1007/s00380-023-02260-x.
151. Зыков, М.В. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью / М.В. Зыков, В.В. Кашталап, И.С. Быкова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 87–94. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3427.
152. Качковский, М.А. Распространенность коморбидной патологии у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на интенсивность системной воспалительной реакции / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина, Л.В. Дейслинг // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 4. – С. 328.
153. Горшков, А.Ю. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? / А.Ю. Горшков, А.А. Федорович, О.М. Драпкина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 62–68. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68.
154. Подзолков, В.И. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 11–16. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-5-11-16.
155. Бахметьева, О.С. Особенности формирования эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда / О.С. Бахметьева, А.Б. Салмина, М.М. Петрова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2007. – Т. 73, № 6. – С. 13–15.
156. Шишкин, А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315–319.

157. Попыхова, Э.Б. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э.Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47–55. – DOI 10.14341/probl12212.
158. Istanbuly, S. Relation of extracardiac vascular disease and outcomes in patients with diabetes (1.1 million) hospitalized for acute myocardial infarction / S. Istanbuly, A. Matetic, D.J. Roberts [et al.] // The American journal of cardiology. – 2022. – Vol. 175. – P. 8–18. – DOI 10.1016/j.amjcard.2022.04.005.
159. Collet, J.P. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes / J.P. Collet, G. Montalescot // Diabetes & vascular disease research. – 2005. – Vol. 2, N 3. – P. 136–143. – DOI 10.3132/dvdr.2005.021.
160. Tabit, C.E. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications / C.E. Tabit, W.B. Chung, N.M. Hamburg, J.A. Vita // Reviews in endocrine & metabolic disorders. – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 61–74. – DOI 10.1007/s11154-010-9134-4.
161. Puddu, P. Endothelial dysfunction in hypertension / P. Puddu, G.M. Puddu, F. Zaca, A. Muscari // Acta cardiologica. – 2000. – Vol. 55, N 4. – P. 221–232. – DOI 10.2143/AC.55.4.2005744.
162. Koller, A. Perspectives: Microvascular endothelial dysfunction and gender // European heart journal supplements. – 2014. – Vol. 16, Suppl A. – P. A16–A19. – DOI 10.1093/eurheartj/sut005.
163. Ferdinandy, P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz, G.F. Baxter // Pharmacological reviews. – 2007. – Vol. 59, N 4. – P. 418–458. – DOI 10.1124/pr.107.06002.
164. Zhao, S.R. Study on correlation between Type 2 diabetes and no-reflow after PCI / S.R. Zhao, R. Huang, F. Liu [et al.] Disease markers. – 2022. – Vol. 2022. – P. 7319277. – DOI 10.1155/2022/7319277.

165. Iwakura, K. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction / K. Iwakura, H. Ito, M. Ikushima [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41, N 1. – P. 1–7. – DOI 10.1016/s0735-1097(02)02626-8.
166. Stegenga, M.E. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans / M.E. Stegenga, S.N. van der Crabben, M. Levi [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, N 6. – P. 1807–1812. – DOI 10.2337/db05-1543.
167. Dunn, E.J. Molecular mechanisms involved in the resistance of fibrin to clot lysis by plasmin in subjects with type 2 diabetes mellitus / E.J. Dunn, H. Philippou, R.A. Ariëns, P.J. Grant // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49, N 5. – P. 1071–1080. – DOI 10.1007/s00125-006-0197-4.
168. Kearney, K. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk / K. Kearney, D. Tomlinson, K. Smith, R. Ajjan // *Cardiovascular diabetology*. – 2017. – Vol. 16, N 1. – P. 34. – DOI 10.1186/s12933-017-0515-9.
169. Khalfallah, M. Impact of stress hyperglycemia on no-reflow phenomenon in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / M. Khalfallah, D.A. Maria, A. Allaithy // *Global heart*. – 2022. – Vol. 17, N 1. – P. 23. – DOI 10.5334/gh.1111.
170. Бессонов, И.С. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, И.П. Зырянов [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 3S. – С. 16–22. – DOI 10.18087/cardio.2520.
171. Golino, P. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion / P. Golino, P.R. Maroko, T.E. Carew // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75, N 1. – P. 292–298. – DOI 10.1161/01.cir.75.1.292.

172. Annibali, G. "No-reflow" phenomenon: a contemporary review / G. Annibali, I. Scrocca, T.C. Aranzulla [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11, N 8. – P. 2233. – DOI 10.3390/jcm11082233.
173. Karagiannidis, E. Serum ceramides as prognostic biomarkers of large thrombus burden in patients with STEMI: a micro-computed tomography study / E. Karagiannidis, A.S. Papazoglou, N. Stalikas [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2021. – Vol. 11, N 2. P. 89. – DOI 10.3390/jpm11020089.
174. Zhang, Q. New R2-CHA2DS2-VASc score predicts no-reflow phenomenon and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention / Q. Zhang, M. Hu, S. Ma, T. Niu // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 899739. – DOI 10.3389/fcvm.2022.899739.
175. Lau, Y.C. Altered fibrin clot structure in patients with atrial fibrillation and worsening renal function / Y.C. Lau, L.J. Hardy, H. Philippou [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2016. – Vol. 116, N 3. – P. 408–409. – DOI 10.1160/TH16-05-0361.
176. Ding, W.Y. Relationship between renal function, fibrin clot properties and lipoproteins in anticoagulated patients with atrial fibrillation / W.Y. Ding, I.G. Davies, D. Gupta, G.Y.H. Lip // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, N 9. – P. 2270. – DOI 10.3390/biomedicines10092270.
177. Crea, F. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P.G. Camici, C.N. Bairey Merz // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, N 17. – P. 1101–1111. – DOI 10.1093/eurheartj/ehf513.
178. Akbar, M.A. Relationship between hemoglobin concentration at admission with the incidence of no-reflow phenomenon and in-hospital mortality in acute myocardial infarction with elevation of ST segments in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention / M.A. Akbar, S. Dharma, H. Andriantoro [et al.] // *The International journal of angiology*. – 2022. – Vol. 32, N 2. – P. 106–112. – DOI 10.1055/s-0042-1742308.

179. Takahashi, T. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty / T. Takahashi, Y. Hiasa, Y. Ohara [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2007. – Vol. 100, N 1. – P. 35–40. – DOI 10.1016/j.amjcard.2007.02.049.
180. Huczek, Z. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / Z. Huczek, J. Kochman, K.J. Filipiak [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46, N 2. – P. 284–290. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.03.065.
181. Mo, D.G. The predictive value of eosinophil levels on no-reflow in patients with STEMI following PCI: a retrospective cohort study / D.G. Mo, C.S. Wang, J.H. Liu, T. Li // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 17862. – DOI 10.1038/s41598-022-22988-2.
182. Celik, T. Predictive value of admission red cell distribution width-platelet ratio for no-reflow phenomenon in acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / T. Celik , S. Balta , M. Demir [et al.] // *Cardiology journal*. – 2016. – Vol. 23, N 1. – P. 84–92. – DOI 10.5603/CJ.a2015.0070.
183. Yao, H. Red blood cell distribution width/platelet ratio on admission as a predictor for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction: a retrospective analysis from MIMIC-IV Database / H. Yao, L. Lian, R. Zheng, C. Chen // *BMC anesthesiology*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 113. – DOI 10.1186/s12871-023-02071-7.
184. Rostami, A. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and the systemic inflammatory immunologic index and the angiographic SYNTAX score and the TIMI flow grade in acute STEMI: a cohort study / A. Rostami, A. Tajlil, A. Separham [et al.] // *The journal of Tehran Heart Center*. – 2021. – Vol. 16, N 4. – P. 147–155. – DOI 10.18502/jthc.v16i4.8600.

185. Niccoli, G. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization / G. Niccoli, G.A. Lanza, S. Shaw [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, N 15. – P. 1793–1798. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl119.
186. Biccirè, F.G. D-dimer for risk stratification and antithrombotic treatment management in acute coronary syndrome patients: asystematic review and metanalysis / F.G. Biccirè, A. Farcomeni, C. Gaudio [et al.] // *Thrombosis journal*. – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 102. – DOI 10.1186/s12959-021-00354-y.
187. Chen, R. Prognostic value of D-dimer in patients with acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study / R. Chen, C. Liu, P. Zhou [et al.] // *Thrombosis journal*. – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 30. – DOI 10.1186/s12959-021-00281-y.
188. Zhang, H. The value of pre-infarction angina and plasma D-dimer in predicting no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction patients / H. Zhang, B. Qiu, Y. Zhang [et al.] // *Medical science monitor*. – 2018. – Vol. 24. – P. 4528–4535. – DOI 10.12659/MSM.909360.
189. Рябов, В.В. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике / В.В. Рябов, А.Э. Гомбожапова, Ю.В. Роговская [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № S8. – С. 15–23. – DOI 10.18087/cardio.2668.
190. Niccoli, G. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction / G. Niccoli, G.A. Lanza, C. Spaziani [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2007. – Vol. 117, N 3. – P. 306–311. – DOI 10.1016/j.ijcard.2006.05.012.
191. Quisi, A. The relationship between serum rheumatoid factor level and no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / A. Quisi, G. Alici //

- Journal of clinical laboratory analysis. – 2018. – Vol. 32, N 9. – P. e22598. – DOI 10.1002/jcla.22598.
192. Zhao, Y. Usefulness of fibrinogen-to-albumin ratio to predict no-reflow and short-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / Y. Zhao, J. Yang, Y. Ji [et al.] // Heart and vessels. – 2019. – Vol. 34, N 10. – P. 1600–1607. – DOI 10.1007/s00380-019-01399-w.
193. Desai, R. Fibrinogen-albumin ratio predicting major adverse cardiovascular outcomes post-percutaneous coronary intervention: A systematic review and exploratory meta-analysis / R. Desai, K. Fadah, S. Srikanth [et al.] // Clinical cardiology. – 2023. – Vol. 46, N 4. – P. 455–458. – DOI 10.1002/clc.23981.
194. Yu, Y. Risk factors for no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention: a case-control study / Y. Yu, Y. Wu, X. Wu [et al.] // Cardiology research and practice. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3482518. – DOI 10.1155/2022/3482518.
195. Liu, Y. Preoperative lymphocyte to C-reactive protein ratio: A new prognostic indicator of post-primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Y. Liu, T. Ye, L. Chen [et al.] // International immunopharmacology. – 2023. – Vol. 114. – P. 109594. – DOI 10.1016/j.intimp.2022.109594.
196. Liu, Y. A nomogram risk prediction model for no-reflow after primary percutaneous coronary intervention based on rapidly accessible patient data among patients with ST-segment elevation myocardial infarction and its relationship with prognosis / Y. Liu, T. Ye, K. Chen [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 966299. – DOI 10.3389/fcvm.2022.966299.
197. Yang, L. A nomogram for predicting the risk of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction / L. Yang, H. Cong, Y. Lu [et al.] // Annals of translational medicine. – 2021. – Vol. 9, N 2. – P. 126. – DOI 10.21037/atm-20-8003.

198. Wang, Y. Nomogram for predicting in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention / Y. Wang, L. Liu, X. Li [et al.] // *Journal of interventional cardiology*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 8994106. – DOI 10.1155/2022/8994106.
199. Liu, T. Development and validation of a clinical and laboratory-based nomogram for predicting coronary microvascular obstruction in NSTEMI patients after primary PCI / T. Liu, C. Wang, L. Wang [et al.] // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2022. – Vol. 18. – P. 155–169. – DOI 10.2147/TCRM.S353199.
200. Uyarel, H. Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention / H. Uyarel, N. Cam, E. Okmen [et al.] // *American heart journal*. – 2006. – Vol. 151, N 6. – P. 1239.e1–1239.e12397. – DOI 10.1016/j.ahj.2006.03.019.
201. Magro, M. Usefulness of the SYNTAX score to predict "no reflow" in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / M. Magro, S.T. Nauta, C. Simsek [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 109, N 5. – P. 601–606. – DOI 10.1016/j.amjcard.2011.10.013.
202. Şahin, D.Y. SYNTAX score is a predictor of angiographic no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention / D.Y. Şahin, M. Gür, Z. Elbasan [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2013. – Vol. 24, N 2. – P. 148–153. – DOI 10.1097/MCA.0b013e32835c4719.
203. Çınar, T. The association of serum uric acid/albumin ratio with no-reflow in patients with ST elevation myocardial infarction / T. Çınar, F. Şaylık, M.İ. Hayiroğlu [et al.] // *Angiology*. – 2023. – Vol. 74, N 4. – P. 381–386. – DOI 10.1177/00033197221110700.
204. Ipek, G. CHA2DS2-VASc score is a predictor of no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous

- intervention / G. Ipek, T. Onuk, M.B. Karatas [et al.] // *Angiology*. – 2016. – Vol. 67, N 9. – P. 840–845. – DOI 10.1177/0003319715622844.
205. Harbalıoğlu, H. Impact of HAT2CH2 score on the development of no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / H. Harbalıoğlu, Ö. Genç, G. Alıcı [et al.] // *Angiology*. – 2024. – Vol. 75, N 1. – P. 44–53. – DOI 10.1177/00033197231171235.
206. Бессонов, И.С. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, Е.А. Горбатенко [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2020. – Т. 24, № 3S. – С. 68–76. – DOI 10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76.
207. Stajic, Z. Predicting no-reflow phenomenon prior to primary percutaneous coronary intervention using a novel probability risk score derived from clinical and angiographic parameters / Z. Stajic, D. Milicevic, S. Kafedzic [et al.] // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2022. – Vol. 26, N 3. – P. 759–770. – DOI 10.26355/eurrev\_202202\_27984.
208. Dai, W. Effect of preoperative loading dose ticagrelor and clopidogrel on no-reflow phenomenon during intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis / W. Dai, Z. Ye, L. Li, Q. Su // *Drug design, development and therapy*. – 2018. – Vol. 12. – P. 2039–2049. – DOI 10.2147/DDDT.S165431.
209. Muhlestein, J.B. "Rescue" utilization of abciximab for the dissolution of coronary thrombus developing as a complication of coronary angioplasty / J.B. Muhlestein, L.A. Karagounis, S. Treehan, J.L. Anderson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – Vol. 30, N 7. – P. 1729–1734. – DOI 10.1016/s0735-1097(97)00395-1.
210. Константинова, Е.В. Клиническое значение феномена невосстановленного коронарного кровотока в работе регионального сосудистого центра / Е.В. Константинова, М.Д. Муксинова, М.Ю. Гиляров [и др.] //

- Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 146–150. – DOI 10.18087/cardio.2020.4.n976.
211. Karathanos, A. Routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis / A. Karathanos, Y. Lin, L. Dannenberg [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 35, N 11. – P. 1576–1588. – DOI 10.1016/j.cjca.2019.05.003.
212. Rakowski, T. Thrombus containing lesions strategies during primary percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction: insights from ORPKI National Registry / T. Rakowski, M. Węgiel, K.P. Malinowski [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2023. – Vol. 56, N 1. – P. 156–163. – DOI 10.1007/s11239-023-02811-z.
213. Hu, X. Effect of GP IIb/IIIa inhibitor duration on the clinical prognosis of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction with no-/slow-reflow phenomenon / X. Hu, W. Wang, J. Ye [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. – 2021. – Vol. 143. – P. 112196. – DOI 10.1016/j.biopha.2021.112196.
214. Eitel, I. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: 6-month effects on infarct size and left ventricular function. The randomised Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Abciximab i.v. versus i.c. in ST-Elevation Myocardial Infarction Trial (LIPSIAbciximab-STEMI) / I. Eitel, J. Friedenberger, G. Fuernau [et al.] // *Clinical research in cardiology*. – 2011. – Vol. 100, N 5. – P. 425–432. – DOI 10.1007/s00392-010-0260-5.
215. Bedjaoui, A. Intracoronary or intravenous abciximab after aspiration thrombectomy in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention / A. Bedjaoui, K. Allal, M.S. Lounes [et al.] // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2019. – Vol. 30, N 1. – P. 45–51. – DOI 10.5830/CVJA-2018-063.
216. Thiele, H. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial

- infarction: a randomised trial / H. Thiele, J. Wöhrle, R. Hambrecht [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2012. – Vol. 379, N 9819. – P. 923–931. – DOI 10.1016/S0140-6736(11)61872-2.
217. Liu, Y. Efficacy and safety of different doses of tirofiban combined with ticagrelor on diabetic patients with AMI receiving in emergency percutaneous coronary intervention (PCI) / Y. Liu, H. Liu, Z. Hao [et al.] // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2015. – Vol. 8, N 7. – P. 11360–11369.
218. Wang, K. Effects of tirofiban on platelet activation and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / K. Wang, G. Zuo, L. Zheng [et al.] // *Cell biochemistry and biophysics*. – 2015. – Vol. 71, N 1. – P. 135–142. – DOI 10.1007/s12013-014-0173-4.
219. Tian, R. Efficacy and safety of intracoronary versus intravenous tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials / R. Tian, R. Liu, J. Zhang [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, N 5. – P. e15842. – DOI 10.1016/j.heliyon.2023.e15842.
220. Manolis, A.S. Is atherothromboaspiration a possible solution for the prevention of no-reflow phenomenon in acute coronary syndromes? Single centre experience and review of the literature // *Current vascular pharmacology*. – 2019. – Vol. 17, N 2. – P. 164–179. – DOI 10.2174/1570161116666180101150956.
221. Pyxaras, S.A. Synergistic effect of thrombus aspiration and abciximab in primary percutaneous coronary intervention / S.A. Pyxaras, F. Mangiacapra, K. Verhamme [et al.] // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2013. – Vol. 82, N 4. – P. 604–611. – DOI 10.1002/ccd.24837.
222. Niu, X.W. Combined thrombectomy and intracoronary administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improves myocardial reperfusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / X.W. Niu, J.J. Zhang, M. Bai [et al.] // *Journal of geriatric cardiology*. – 2017. – Vol. 14, N 10. – P. 614–623. – DOI 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.10.002.

223. Hamza, M. Intracoronary eptifibatide with vasodilators to prevent no-reflow in diabetic STEMI with high thrombus burden / M. Hamza, I.Y. Elgendy // A randomized trial. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*. – 2022. – Vol. 75, N 9. – P. 727–733. – DOI 10.1016/j.rec.2021.10.012.
224. Montalescot, G. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial / G. Montalescot, U. Zeymer, J. Silvain [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, N 9792. – P. 693–703. – DOI 10.1016/S0140-6736(11)60876-3.
225. Silvain, J. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis / J. Silvain, F. Beygui, O. Barthélémy [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – P. e553. – DOI 10.1136/bmj.e553.
226. Capodanno, D. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials / D. Capodanno, G. Gargiulo, P. Capranzano [et al.] // *European heart journal. Acute cardiovascular care*. – 2016. – Vol. 5, N 3. – P. 253–262. – DOI 10.1177/2048872615572599.
227. Yusuf, S. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial / S. Yusuf, S.R. Mehta, S. Chrolavicius [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, N 13. – P. 1519–1530. – DOI 10.1001/jama.295.13.joc60038.
228. Albuquerque, F. Upstream anticoagulation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / F. Albuquerque, D.A. Gomes, J. Ferreira [et al.] // *Clinical research in cardiology*. – 2023. – Vol. 112, N 9. – P. 1322–1330. – DOI 10.1007/s00392-023-02235-y.
229. Kumar, V. Large intracoronary thrombus and its management during primary PCI / V. Kumar, A.K. Sharma, T. Kumar, R.K. Nath // *Indian heart journal*. – 2020. – Vol. 72, N 6. – P. 508–516. – DOI 10.1016/j.ihj.2020.11.009.

230. Gu, C. Intracoronary nitroglycerin injection through a homemade side-hole balloon for coronary slow/no-reflow phenomenon prevention / C. Gu, R.U.I Qiao // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, N Supplement\_2. – P. ehaa946.1267. – DOI 10.1093/ehjci/ehaa946.1267.
231. Amit, G. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / G. Amit, C. Cafri, S. Yaroslavtsev [et al.] // *American heart journal*. – 2006. – Vol. 152, N 5. – P. 887.e9–887.e8.87E14. – DOI 10.1016/j.ahj.2006.05.010.
232. Zhao, S. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / S. Zhao, G. Qi, W. Tian [et al.] // *Journal of interventional cardiology*. – 2014. – Vol. 27, N 4. – P. 356–364. – DOI 10.1111/joic.12133.
233. Parham, W.A. Coronary hyperemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside / W.A. Parham, A. Bouhasin, J.P. Ciaramita [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 10. – P. 1236–1243. – DOI 10.1161/01.CIR.0000118470.52908.D9.
234. Parikh, K.H. Intracoronary boluses of adenosine and sodium nitroprusside in combination reverses slow/no-reflow during angioplasty: a clinical scenario of ischemic preconditioning / K.H. Parikh, M.C. Chag, K.J. Shah [et al.] // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2007. – Vol. 85, N 3-4. – P. 476–482. – DOI 10.1139/y07-013.
235. Johnston-Cox, H.A. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation / H.A. Johnston-Cox, D. Yang, K. Ravid // *Journal of cellular physiology*. – 2011. – Vol. 226, N 1. – P. 46–51. – DOI 10.1002/jcp.22379.
236. Mahaffey, K.W. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial / K.W. Mahaffey, J.A. Puma, N.A. Barbagelata [et al.] // *Journal of the American*

- College of Cardiology. – 1999. – Vol. 34, N 6. – P. 1711–1720. – DOI 10.1016/s0735-1097(99)00418-0.
237. Ross, A.M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) / A.M. Ross, R.J. Gibbons, G.W. Stone [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45, N 11. – P. 1775–1780. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.02.061.
238. Kloner, R.A. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial / R.A. Kloner, M.B. Forman, R.J. Gibbons [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, N 20. – P. 2400–2405. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl094.
239. Adjedj, J. Intracoronary adenosine: dose-response relationship with hyperemia / J. Adjedj, G.G. Toth, N.P. Johnson [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2015. – Vol. 8, N 11. – P. 1422–1430. – DOI 10.1016/j.jcin.2015.04.028.
240. Niccoli, G. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction) / G. Niccoli, S. Rigattieri, M.R. De Vita [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2013. – Vol. 6, N 6. – P. 580–589. – DOI 10.1016/j.jcin.2013.02.009.
241. Niccoli, G. Left ventricular remodeling and 1-year clinical follow-up of the REOPEN-AMI trial / G. Niccoli, C. Spaziani, F. Crea, REOPEN-AMI Investigators. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, N 14. – P. 1454–1455. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.10.042.
242. Su, Q. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction / Q. Su, T.S. Nyi, L. Li // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2015. – Vol. 2015, N 5. – P. CD009503. – DOI 10.1002/14651858.CD009503.pub3.

243. Rezkalla, S.H. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory / S.H. Rezkalla, R.V. Stankowski, J. Hanna, R.A. Kloner // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2017. – Vol. 10, N 3. – P. 215–223. – DOI 10.1016/j.jcin.2016.11.059.
244. Yetgin, T. Limitation of infarct size and no-reflow by intracoronary adenosine depends critically on dose and duration / T. Yetgin, A. Uitterdijk, M. Te Lintel Hekkert [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2015. – Vol. 8, N 15. – P. 1990–1999. – DOI 10.1016/j.jcin.2015.08.033.
245. Toyoda, S. Pleiotropic effects of calcium channel blockers / S. Toyoda, M. Sakuma, K. Node, T. Inoue // *Hypertension research*. – 2018. – Vol. 41, N 4. – P. 230–233. – DOI 10.1038/s41440-018-0014-8.
246. Wang, L. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Wang, Z. Cheng, Y. Gu, D. Peng // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 382086. – DOI 10.1155/2015/382086.
247. Ozdogru, I. Acute effects of intracoronary nitroglycerin and diltiazem in coronary slow flow phenomenon / I. Ozdogru, C. Zencir, A. Dogan [et al.] // *Journal of investigative medicine*. – 2013. – Vol. 61, N 1. – P. 45–49. – DOI 10.2310/JIM.0b013e318279b7f6.
248. Huang, R.I. Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflow during percutaneous coronary intervention / R.I. Huang, P. Patel, P. Walinsky [et al.] // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2006. – Vol. 68, N 5. – P. 671–676. – DOI 10.1002/ccd.20885.
249. Ohno, Y. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the K(ATP) channel in rabbits / Y. Ohno, S. Minatoguchi, Y. Uno [et al.] // *International journal of cardiology*. – 1997. – Vol. 62, N 3. – P. 181–190. – DOI 10.1016/s0167-5273(97)00270-2.
250. Ito, H. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction / H. Ito, Y. Taniyama, K. Iwakura [et al.] // *Journal of the American College of*

- Cardiology. – 1999. – Vol. 33, N 3. – P. 654–660. – DOI 10.1016/s0735-1097(98)00604-4.
251. Ono, H. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation / H. Ono, T. Osanai, H. Ishizaka [et al.] // *American heart journal*. – 2004. – Vol. 148, N 4. – P. E15. – DOI 10.1016/j.ahj.2004.05.014.
252. Iwakura, K. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis / K. Iwakura, H. Ito, A. Okamura [et al.] // *Circulation journal*. – 2009. – Vol. 73, N 5. – P. 925–931. – DOI 10.1253/circj.cj-08-1059.
253. Kitakaze, M. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials / M. Kitakaze, M. Asakura, J. Kim [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9597. – P. 1483–1493. – DOI 10.1016/S0140-6736(07)61634-1.
254. Chen, W.R. Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / W.R. Chen, F. Tian, Y.D. Chen [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 208. – P. 109–114. – DOI 10.1016/j.ijcard.2015.12.009.
255. Kucukcelebi, A. The beneficial effect of cyclosporin-A on the no-reflow phenomenon in rat skin island flaps / A. Kucukcelebi, M. Ozcan // *British journal of plastic surgery*. – 1992. – Vol. 45, N 7. – P. 512–514. – DOI 10.1016/0007-1226(92)90144-m.
256. Cung, T.T. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction / T.T. Cung, O. Morel, G. Cayla [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 373, N 11. – P. 1021–1031. – DOI 10.1056/NEJMoa1505489.
257. Ishihara, M. Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine / M. Ishihara, H. Sato, H. Tateishi [et al.] // *American heart journal*. – 1996. – Vol. 132, N 5. – P. 959–963. – DOI 10.1016/s0002-8703(96)90005-8.

258. Porto, I. Pharmacological management of no reflow during percutaneous coronary intervention / I. Porto, V. Ashar, A.R. Mitchell // Current vascular pharmacology. – 2006. – Vol. 4, N 2. P. 95–100. – DOI 10.2174/157016106776359835.
259. Zhao, J. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion / J. Zhao, Y. Yang, S. You [et al.] // International journal of cardiology. – 2007. – Vol. 115, N 3. – P. 334–341. – DOI 10.1016/j.ijcard.2006.03.017.
260. Zhao, J.L. Carvedilol reduces myocardial no-reflow by decreasing endothelin-1 via activation of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel / J.L. Zhao, Y.J. Yang, W.D. Pei [et al.] // Perfusion. – 2008. – Vol. 23, N 2. – P. 111–115. – DOI 10.1177/0267659108094628.
261. Zhao, J.L. Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion / J.L. Zhao, Y.J. Yang, S.J. You [et al.] // Coronary artery disease. – 2006. – Vol. 17, N 5. – P. 463–469. – DOI 10.1097/00019501-200608000-00010.
262. Zhao, J.L. Chronic pretreatment of ACEI reduces no-reflow in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty / J.L. Zhao, Y.J. Yang, Y.H. Zhang [et al.] // Clinical cardiology. – 2007. – Vol. 30, N 3. – P. 130–134. – DOI 10.1002/clc.20060.
263. Malmberg, K. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year / K. Malmberg, L. Rydén, S. Efendic [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 26, N 1. – P. 57–65. – DOI 10.1016/0735-1097(95)00126-k.
264. Iwakura, K. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction / K. Iwakura, H. Ito, S. Kawano [et al.] // European heart journal. – 2006. – Vol. 27, N 5. – P. 534–539. – DOI 10.1093/eurheartj/ehi715.

265. Luo, W.H. Do statins have a positive impact on patients with coronary microvascular dysfunction on long-term clinical outcome? A large retrospective cohort study / W.H. Luo, Y. Guo, J.W. Huang, P.D. Zhang // *BioMed research international*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 4069097. – DOI 10.1155/2019/4069097.
266. García-Méndez, R.C. Reduction of no reflow with a loading dose of atorvastatin before primary angioplasty in patients with acute ST myocardial infarction / R.C. García-Méndez, E. Almeida-Gutierrez, L. Serrano-Cuevas [et al.] // *Archives of medical research*. – 2018. – Vol. 49, N 8. – P. 620–629. – DOI 10.1016/j.arcmed.2018.10.006.
267. Adel, E.M. Comparison of the treatment efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin loading prior to percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / E.M. Adel, A.A. Elberry, A. Abdel Aziz [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11, N 17. – P. 5142. – DOI 10.3390/jcm11175142.
268. Huang, B. A systematic review and meta-analysis of the effect of high-intensity statin on coronary microvascular dysfunction / B. Huang, X. Han, Y. Pan, D. Chen // *BMC cardiovascular disorders*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 370. – DOI 10.1186/s12872-023-03402-9.
269. Anayat, S. Meta-analysis on the efficacy of high-dose statin loading before percutaneous coronary intervention in reducing no-reflow phenomenon in acute coronary syndrome / S. Anayat, K. Majid, H.S. Nazir [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2023. – Vol. 195. – P. 9–16. – DOI 10.1016/j.amjcard.2023.02.024.
270. Азаров, А.В. Роль аспирационной тромбэктомии и отсроченного стентирования при проведении эндоваскулярного лечения у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. Обзор литературы / А.В. Азаров, И.С. Мельниченко // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2018. – № 54-55. – С. 10-19.

271. Burzotta, F. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial / F. Burzotta, C. Trani, E. Romagnoli [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46, N 2. – P. 371–376. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.04.057.
272. Sardella, G. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial / G. Sardella, M. Mancone, C. Bucciarelli-Ducci [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, N 4. – P. 309–315. – DOI 10.1016/j.jacc.2008.10.017.
273. De Luca, G. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials / G. De Luca, D. Dudek, G. Sardella [et al.] // *European heart journal*. – 2008. – Vol. 29, N 24. – P. 3002–3010. – DOI 10.1093/eurheartj/ehn389.
274. Vlaar, P.J. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study / P.J. Vlaar, T. Svilaas, I.C. van der Horst [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, N 9628. – P. 1915–1920. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)60833-8.
275. O'Gara, P.T. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, N 4. – P. e362–e425. – DOI 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
276. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / Task Force on the management of ST-

- segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), P.G. Steg, S.K. James [et al.] // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33, N 20. – P. 2569–2619. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs215.
277. Fröbert, O. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction / O. Fröbert, B. Lagerqvist, G.K. Olivecrona [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 369, N 17. – P. 1587–1597. – DOI 10.1056/NEJMoa1308789.
278. Lagerqvist, B. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction / B. Lagerqvist, O. Fröbert, G.K. Olivecrona [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 371, N 12. – P. 1111–1120. – DOI 10.1056/NEJMoa1405707.
279. De Luca, G. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty / G. De Luca, E.P. Navarese, H. Suryapranata // *International journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 166, N 3. – P. 606–612. – DOI 10.1016/j.ijcard.2011.11.102.
280. Kolh, P. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / P. Kolh, S. Windecker, F. Alfonso [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2014. – Vol. 46, N 4. – P. 517–592. – DOI 10.1093/ejcts/ezu366.
281. Lemesle, G. Impact of thrombus aspiration use and direct stenting on final myocardial blush score in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction / G. Lemesle, A. Sudre, R. Bouallal [et al.] // *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. – 2010. – Vol. 11, N 3. – P. 149–154. – DOI 10.1016/j.carrev.2010.03.080.
282. Fernández-Rodríguez, D. Optimization in stent implantation by manual thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the EXAMINATION trial / D. Fernández-Rodríguez, A. Regueiro, S. Brugaletta [et

- al.] // *Circulation. Cardiovascular interventions.* – 2014. – Vol. 7, N 3. – P. 294–300. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000964.
283. Jones, D.A. Manual thrombus aspiration is not associated with reduced mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention: an observational study of 10,929 patients with ST-segment elevation myocardial infarction from the London Heart Attack Group / D.A. Jones, K.S. Rathod, S. Gallagher [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions.* – 2015. – Vol. 8, N 4. – P. 575–584. – DOI 10.1016/j.jcin.2014.11.021.
284. Elgendy, I.Y. Is aspiration thrombectomy beneficial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention? Meta-analysis of randomized trials / I.Y. Elgendy, T. Huo, D.L. Bhatt, A.A. Bavry // *Circulation. Cardiovascular interventions.* – 2015. – Vol. 8, N 7. – P. e002258. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002258.
285. Ghatak, A. Aspiration thrombectomy in patients undergoing primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction: An updated meta-analysis / A. Ghatak, V. Singh, G.P. Shantha [et al.] // *Journal of interventional cardiology.* – 2015. – Vol. 28, N 6. – P. 503–513. – DOI 10.1111/joic.12249.
286. Watanabe, H. Clinical efficacy of thrombus aspiration on 5-year clinical outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / H. Watanabe, H. Shiomi, K. Nakatsuma [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2015. – Vol. 4, N 6. – P. e001962. – DOI 10.1161/JAHA.115.001962.
287. Jolly, S.S. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial / S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, N 10014. – P. 127–135. – DOI 10.1016/S0140-6736(15)00448-1.
288. Jolly, S.S. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: thrombectomy trialists collaboration / S.S. Jolly, S. James, V. Džavík [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, N 2. – P. 143–152. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025371.

289. Pereira, H. Thrombus aspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction: results of a national registry of interventional cardiology / H. Pereira, D. Caldeira, R.C. Teles [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 69. – DOI 10.1186/s12872-018-0794-4.
290. Angerås, O. Impact of thrombus aspiration on mortality, stent thrombosis, and stroke in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry / O. Angerås, I. Haraldsson, B. Redfors [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, N 1. – P. e007680. – DOI 10.1161/JAHA.117.007680.
291. Taglieri, N. Efficacy and safety of thrombus aspiration in ST-segment elevation myocardial infarction: an updated systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials / N. Taglieri, M.L. Bacchi Reggiani, G. Gheti [et al.] // *European heart journal. Acute cardiovascular care*. – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 24–38. – DOI 10.1177/2048872618795512.
292. Choi, K.H. Prognostic impact of operator experience and IVUS guidance on long-term clinical outcomes after complex PCI / K.H. Choi, S.Y. Lee, Y.B. Song [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2023. – Vol. 16, N 14. – P. 1746–1758. – DOI 10.1016/j.jcin.2023.04.022.
293. Jolly, S.S. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction / S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf [et al.] // *European heart journal*. – 2015. – Vol. 36, N 35. – P. 2364–2372. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv296.
294. Brown, E.D. A mechanism for stroke complicating thrombus aspiration / E.D. Brown, J.C. Blankenship // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2017. – Vol. 89, N 1. – P. 93–96. – DOI 10.1002/ccd.26682.
295. Ali, A. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study / A. Ali, D. Cox, N. Dib [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48, N 2. – P. 244–252. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.03.044.

296. Migliorini, A. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial / A. Migliorini, A. Stabile, A.E. Rodriguez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56, N 16. – P. 1298–1306. – DOI 10.1016/j.jacc.2010.06.011.
297. De Carlo, M. A prospective randomized trial of thrombectomy versus no thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombus-rich lesions: MUSTELA (MUltidevice Thrombectomy in Acute ST-Segment ELevation Acute Myocardial Infarction) trial / M. De Carlo, G.D. Aquaro, C. Palmieri [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2012. – Vol. 5, N 12. – P. 1223–1230. – DOI 10.1016/j.jcin.2012.08.013.
298. Tung, Y.C. All-cause mortality and the risk of stroke with selective aspiration thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A nationwide retrospective cohort study / Y.C. Tung, L.C. See, S.H. Chang [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, N 22. – P. e19590. – DOI 10.1097/MD.00000000000019590.
299. Huang, Y.X. AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with thrombolysis in myocardial infarction thrombus grade 5: an observational study / Y.X. Huang, Y. Cao, Y. Chen [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 5462. – DOI 10.1038/s41598-022-09507-z.
300. Vink, M.A. A randomized comparison of manual versus mechanical thrombus removal in primary percutaneous coronary intervention in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (TREAT-MI) / M.A. Vink, M.S. Patterson, J. van Etten [et al.] // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2011. – Vol. 78, N 1. – P. 14–19. – DOI 10.1002/ccd.22932.
301. Navarese, E.P. Manual vs mechanical thrombectomy during PCI for STEMI: a comprehensive direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized trials / E.P. Navarese, G. Tarantini, G. Musumeci [et al.] // *American journal of cardiovascular disease*. – 2013. – Vol. 3, N 3. – P. 146–157.

302. Arai, T. Benefits of excimer laser coronary angioplasty over thrombus aspiration therapy for patients with acute coronary syndrome and thrombolysis in myocardial infarction flow grade 0 / T. Arai, T. Tsuchiyama, D. Inagaki [et al.] // *Lasers in medical science*. – 2022. – Vol. 38, N 1. – P. 13. – DOI 10.1007/s10103-022-03691-0.
303. Stone, G.W. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial / G.W. Stone, J. Webb, D.A. Cox [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, N 9. – P. 1063–1072. – DOI 10.1001/jama.293.9.1063.
304. Muramatsu, T. Comparison of myocardial perfusion by distal protection before and after primary stenting for acute myocardial infarction: angiographic and clinical results of a randomized controlled trial / T. Muramatsu, K. Kozuma, R. Tsukahara [et al.] // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2007. – Vol. 70, N 5. – P. 677–682. – DOI 10.1002/ccd.21190.
305. Sievert, H. Effectiveness and safety of the Proxis system in demonstrating retrograde coronary blood flow during proximal occlusion and in capturing embolic material / H. Sievert, D.W. Wahr, G. Schuler [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2004. – Vol. 94, N 9. – P. 1134–1139. – DOI 10.1016/j.amjcard.2004.07.079.
306. Haeck, J.D. Proximal embolic protection in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (PREPARE): core lab adjudicated angiographic outcomes of a randomised controlled trial / J.D. Haeck, K.T. Koch, Y.L. Gu [et al.] // *Netherlands heart journal*. – 2010. – Vol. 18, N 11. – P. 531–536. – DOI 10.1007/s12471-010-0829-7.
307. Di Pasquale, P. Is delayed facilitated percutaneous coronary intervention better than immediate in reperfused myocardial infarction? Six months follow up findings / P. Di Pasquale, S. Cannizzaro, G. Parrinello [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2006. – Vol. 21, N 2. – P. 147–157. – DOI 10.1007/s11239-006-5733-z.

308. Meneveau, N. Immediate versus delayed angioplasty in infarct-related arteries with TIMI III flow and ST segment recovery: a matched comparison in acute myocardial infarction patients / N. Meneveau, M.F. Séronde, V. Descotes-Genon [et al.] // *Clinical research in cardiology*. – 2009. – Vol. 98, N 4. – P. 257–264. – DOI 10.1007/s00392-009-0756-z.
309. Tang, L. Effect of delayed vs immediate stent implantation on myocardial perfusion and cardiac function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention with thrombus aspiration / L. Tang, S.H. Zhou, X.Q. Hu [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2011. – Vol. 27, N 5. – P. 541–547. – DOI 10.1016/j.cjca.2011.03.001.
310. Ke, D. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden / D. Ke, W. Zhong, L. Fan, L. Chen // *Coronary artery disease*. – 2012. – Vol. 23, N 7. – P. 497–506. – DOI 10.1097/MCA.0b013e328358a5ad.
311. Азаров, А.В. Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Азаров, А.С. Журавлев, С.П. Семитко // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 103–108. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2629.
312. Pascal, J. Delayed stenting for ST-elevation acute myocardial infarction in daily practice: a single-centre experience / J. Pascal, A. Veugeois, M. Slama [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 32, N 8. – P. 988–995. – DOI 10.1016/j.cjca.2015.09.015.
313. Harbaoui, B. Deferred vs immediate stenting in ST elevation myocardial infarction: Potential interest in selected patients / B. Harbaoui, P.Y. Courand, C. Besnard [et al.] // *Presse medicale*. – 2015. – Vol. 44, N 11. – P. e331–e339. – DOI 10.1016/j.lpm.2015.06.013.
314. Souteyrand, G. Invasive management without stents in selected acute coronary syndrome patients with a large thrombus burden: a prospective study of optical

- coherence tomography guided treatment decisions / G. Souteyrand, N. Amabile, N. Combaret [et al.] // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 11, N 8. – P. 895–904. – DOI 10.4244/EIJY14M07\_18.
315. Rioufol, G. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound / G. Rioufol, M. Gilard, G. Finet [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, N 18. – P. 2875–2880. – DOI 10.1161/01.CIR.0000146337.05073.22.
316. Kim, J.S. INNOVATION Study (Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction) / J.S. Kim, H.J. Lee, Yu.C. Woong [et al.] // *Circulation. Cardiovascular interventions*. – 2016. – Vol. 9, N 12. – P. e004101. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004101.
317. Lønborg, J. Myocardial damage in patients with deferred stenting after STEMI: A DANAMI-3-DEFER Substudy / J. Lønborg, T. Engstrøm, K.A. Ahtarovski [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, N 23. – P. 2794–2804. – DOI 10.1016/j.jacc.2017.03.601.
318. Isaaq, K. Deferred stenting in acute ST elevation myocardial infarction / K. Isaaq, A. Gerbay // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, N 10052. – P. 1371. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)31739-1.
319. Belle, L. Comparison of immediate with delayed stenting using the minimalist immediate mechanical intervention approach in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: the MIMI study / L. Belle, P. Motreff, L. Mangin [et al.] // *Circulation. Cardiovascular interventions*. – 2016. – Vol. 9, N 3. – P. e003388. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003388.
320. Cassese, S. Deferred vs immediate stenting in primary percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of randomized trials with cardiac magnetic resonance imaging data / S. Cassese, L. Belle, G. Ndrepepa [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 34, N 12. – P. 1573–1580. – DOI 10.1016/j.cjca.2018.07.480.

321. Custodio-Sánchez, P. Stent diferido versus inmediato en pacientes con infarto de miocardio ST elevado y alta carga de trombo residual reclasificado en la lesión culpable / P. Custodio-Sánchez, F. Damas-De Los Santos, M.A. Peña-Duque [et al.] // Archivos de cardiología de Mexico. – 2018. – Vol. 88, N 5. – P. 432–440. – DOI 10.1016/j.acmx.2018.03.002.
322. Janssens, G.N. 1-year outcomes of delayed versus immediate intervention in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction / G.N. Janssens, N.W. van der Hoeven, J.S. Lemkes [et al.] // JACC. Cardiovascular interventions. – 2019. – Vol. 12, N 22. – P. 2272–2282. – DOI 10.1016/j.jcin.2019.07.018.
323. Tabl, M.A. Deferred stent implantation in patients with ST segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden / M.A. Tabl, K.E. El-Rabbat, E.S. El-keshk, G.M. Gharib // Journal of cardiovascular medicine and cardiology. – 2019. – Vol. 6, N 1. – P. 001-005. – DOI 10.17352/2455-2976.000080.
324. Elfekky, E.M. Possible advantages of deferred percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients with moderate-to-high thrombus burden / E. M. Elfekky, K. Othman, O. Rifaie, M. Yahia // Iranian Heart Journal. – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 26-32.
325. Magdy, A.M. Stenting deferral in primary percutaneous coronary intervention: exploring benefits and suitable interval in heavy thrombus burden / A.M. Magdy, S.R. Demitry, H. Hasan-Ali [et al.] // The Egyptian heart journal. – 2021. – Vol. 73, N 1. – P. 78. – DOI 10.1186/s43044-021-00203-3.
326. Kook, H. Effects of deferred versus immediate stenting on left ventricular function in patients with ST elevation myocardial infarction / H. Kook, H.J. Lee, M.N. Kim [et al.] // Medicine. – 2021. – Vol. 100, N 28. – P. e26598. – DOI 10.1097/MD.00000000000026598.
327. Luo, D. The outcomes in STEMI patients with high thrombus burden treated by deferred versus immediate stent implantation in primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study / D. Luo, X. Hu, S. Sun [et al.] // Annals of

- translational medicine. – 2021. – Vol. 9, N 7. – P. 573. – DOI 10.21037/atm-21-1130.
328. Bouraghda, M.A. Delayed stenting compared with immediate stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / M.A. Bouraghda, A. Bouzid, S. Benghezal [et al.] // *Annals of Cardiology and Vascular Medicine*. – 2021. – Vol. 4, N 2. – P. 1053.
329. De Maria, G.L. Role of deferred stenting in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis / G.L. De Maria, M. Alkhalil, E.K. Oikonomou [et al.] // *Journal of interventional cardiology*. – 2017. – Vol. 30, N 3. – P. 264–273. – DOI 10.1111/joic.12380.
330. Qiao, J. Deferred versus immediate stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / J. Qiao, L. Pan, B. Zhang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, N 3. – P. e004838. – DOI 10.1161/JAHA.116.004838.
331. Lee, J.M. Deferred versus conventional stent implantation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: An updated meta-analysis of 10 studies / J.M. Lee, T.M. Rhee, H. Chang [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 230. – P. 509–517. – DOI 10.1016/j.ijcard.2016.12.071.
332. Mahmoud, A.N. Deferred or immediate stent implantation for primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials / A.N. Mahmoud, M. Saad, A.Y. Elgendy [et al.] // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2018. – Vol. 91, N 2. – P. 260–264. – DOI 10.1002/ccd.27240.
333. Li, W. Immediate versus deferred percutaneous coronary intervention for patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials / W. Li, W. He, Y. Zhou, Y. Guo // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15, N 7. – P. e0234655. – DOI 10.1371/journal.pone.0234655.
334. Madsen, J.M. Clinical outcomes of no stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing deferred primary percutaneous

- coronary intervention / J.M. Madsen, H. Kelbæk, L. Nepper-Christensen [et al.] // *EuroIntervention*. – 2022. – Vol. 18, N 6. – P. 482–491. – DOI 10.4244/EIJ-D-21-00950.
335. Алексеева, Я.В. Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии / Я.В. Алексеева, Е.В. Вышлов, В.А. Марков, С.В. Демьянов // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. – 2018. – Т. 33, № 2. – С. 16–20. – DOI 10.29001/2073-8552-2018-33-2-16-20.
336. Вышлов, Е.В. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии / Е.В. Вышлов, А.Л. Крылов, А.Г. Сыркина [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 5–9. – DOI 10.18087/cardio.2019.2.10224.
337. Jolicoeur, E.M. Immediate vs delayed stenting in ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the international PRIMACY Bayesian randomized controlled trial / E.M. Jolicoeur, N. Dendukuri, P. Belisle [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 36, N 11. – P. 1805–1814. – DOI 10.1016/j.cjca.2020.01.019.
338. Pradhan, A. Deferred stenting for heavy thrombus burden during percutaneous coronary intervention for ST-elevation MI / A. Pradhan, M. Bhandari, P. Vishwakarma, R. Sethi // *European cardiology*. – 2021. – Vol. 16. – P. e08. – DOI 10.15420/ecr.2020.31.
339. Ахрамович, Р.В. Сравнительный анализ применения дорсопальмарного (модифицированного дистального) и трансрадиального доступов при первичных чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым коронарным синдромом / Р.В. Ахрамович, С.П. Семитко, А.В. Азаров [и др.] // *Альманах клинической медицины*. – 2022. – Т. 50, № 4. – С. 245–254. – DOI 10.18786/2072-0505-2022-50-034.
340. Gibson, C.M. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction / C.M. Gibson,

- C.P. Cannon, S.A. Murphy [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 16. – P. 1909–1913. – DOI 10.1161/01.cir.0000014683.52177.b5.
341. Tsvetkov, H. Myocardial blush grade: an interventional method for assessing myocardial perfusion / H. Tsvetkov, M. Mosseri // *The Israel Medical Association journal*. – 2008. – Vol. 10, N 6. – P. 465–467.
342. Gibson, C.M. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy / C.M. Gibson, J.A. de Lemos, S.A. Murphy [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, N 21. – P. 2550–2554. – DOI 10.1161/01.cir.103.21.2550.
343. Niccoli, G. Effect of chronic Aspirin therapy on angiographic thrombotic burden in patients admitted for a first ST-elevation myocardial infarction / G. Niccoli, C. Spaziani, M. Marino [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 105, N 5. – P. 587–591. – DOI 10.1016/j.amjcard.2009.10.040.
344. Borlaug, B.A. Research techniques / B.A. Borlaug, P. Sorajja, M.J. Kern // *Cardiac catheterization handbook – [Fifth edition]*. – Mosby, 2011. – P. 336–362. – DOI 10.1016/B978-0-323-07902-0.10009-1.
345. Tonino, P.A. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation / P.A. Tonino, W.F. Fearon, B. De Bruyne [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, N 25. – P. 2816–2821. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.11.096.
346. Gensini, G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease / G.G. Gensini // *The American journal of cardiology*. – 1983. – Vol. 51, N 3. – P. 606. – DOI 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
347. Sianos, G. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M.A. Morel, A.P. Kappetein [et al.] // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1, N 2. – P. 219–227.
348. Азаров, А.В. Прогнозирование развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-ответственной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Азаров, А.С. Журавлев, М.Г. Глезер [и др.] //

- Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 1. – С. 36–41. – DOI 10.18087/cardio.2023.1.n2141.
349. Blanchart, K. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors use in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in patients pre-treated with newer P2Y12 inhibitors / K. Blanchart, T. Heudel, P. Ardouin [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2021. – Vol. 44, N 8. – P. 1080–1088. – DOI 10.1002/clc.23654.
350. He, W. Effects of different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin on elderly patients with ST-elevation acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) / W. He, M. Cao, Z. Li // *Drug development research*. – 2020. – Vol. 81, N. 5. – P. 551–556. – DOI 10.1002/ddr.21651.
351. Mehran, R. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, N 23. – P. 2736–2747. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
352. Kanji, R. Biomarkers of thrombotic status predict spontaneous reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / R. Kanji, Y.X. Gue, V. Memtsas [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81, N 19. – P. 1918–1932. – DOI 10.1016/j.jacc.2023.03.388.
353. Калинская, А.И. Спонтанная реперфузия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.И. Калинская, Х.М. Ужахова, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор // *Креативная кардиология*. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 173–183. – DOI 10.24022/19973187-2019-13-2-173-183.
354. Alici, G. The impact of lesion complexity and the CHA2DS2-VASc score on spontaneous reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / G. Alici, H.A. Barman, A. Atici [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 8066780. – DOI 10.1155/2022/8066780.

355. Sankhesara, D.M. Lipoprotein(a) is associated with thrombus burden in culprit arteries of younger patients with ST-segment elevation myocardial infarction / D.M. Sankhesara, N.S.R. Lan, P. Gilfillan [et al.] // *Cardiology*. – 2023. – Vol. 148, N 2. – P. 98–102. – DOI 10.1159/000529600.
356. Bonnet, M. Safety of conservative management for non-stenotic culprit lesions in STEMI patients treated with a two-step reperfusion strategy: a SUPER-MIMI sub-study / M. Bonnet, S. Marliere, V. Mathieu [et al.] // *Cardiovascular diagnosis and therapy*. – 2022. – Vol. 12, N 2. – P. 220–228. – DOI 10.21037/cdt-21-631.
357. Luo, D. Non-stenting strategy is not inferior to stent implantation in patients with acute ST-segment elevated myocardial infarction and high thrombus burden and intermediate stenotic culprit lesion / D. Luo, X. Yang, X. Hu [et al.] // *Annals of palliative medicine*. – 2021. – Vol. 10, N 10. – P. 10849–10860. – DOI 10.21037/apm-21-2612.
358. Cioffi, G.M. Mitigating the risk of flow deterioration by deferring stent optimization in STEMI patients with large thrombus burden: Insights from a prospective cohort study / G.M. Cioffi, Y. Zhi, M. Madanchi [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 506. – DOI 10.1186/s12872-023-03540-0.
359. Bujak, K. Relationship between stent length and very long-term target lesion failure following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction in the drug-eluting stents era: insights from the EXAMINATION-EXTEND study / K. Bujak, P. Vidal-Cales, R. Gabani [et al.] // *American heart journal*. – 2023. – Vol. 264. – P. 72–82. – DOI 10.1016/j.ahj.2023.05.021.
360. Отдельнов, Л.А. Желудочно-кишечные кровотечения у больных в остром периоде инфаркта миокарда: обзор литературы / Л.А. Отдельнов, А.С. Мухин, А.М. Мастюкова, Ю.Е. Цыганова // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2020. – № 3. – С. 11–19. – DOI 10.21626/vestnik/2020-3/02.
361. Su, X. Acute myocardial infarction post-gastrointestinal bleeding: A clinical dilemma with poor prognosis / X. Su, J. Li, L. Du [et al.] // *Saudi journal of*

- gastroenterology. – 2023. – Vol. 29, N 1. – P. 47–52. – DOI 10.4103/sjg.sjg\_301\_22.
362. Ye, M. Risk analysis of gastrointestinal bleeding in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / M. Ye, H. Gao, Y.J. Zeng, X.L. Hou, Y.Y. Jin // *Zhonghua nei ke za zhi.* – 2023. – Vol. 62, N 12. – P. 1465–1471. – DOI 10.3760/cma.j.cn112138-20230204-00058.
363. Jacobsen, M.R. Bleeding risk and P2Y12 inhibitors in all-comer patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a single-centre cohort study / M.R. Jacobsen, R. Jabbari, T. Engstrøm [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy.* – 2023. – Vol. 9, N 7. – P. 617–626. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvad048.
364. Zhou, B. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah, M. Ezzati // *Nature reviews. Cardiology.* – 2021. – Vol. 18, N 11. – P. 785–802. – DOI 10.1038/s41569-021-00559-8.
365. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, N 10304. – P. 957–980. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
366. Menditto, E. Patient centric pharmaceutical drug product design – The impact on medication adherence / E. Menditto, V. Orlando, G. De Rosa [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2020. – Vol. 12, N 1. – P. 44. – DOI 10.3390/pharmaceutics12010044.
367. Yamal, J.M. Mortality and morbidity among individuals with hypertension receiving a diuretic, ACE inhibitor, or calcium channel blocker: A secondary analysis of a randomized clinical trial / J.M. Yamal, J. Martinez, M.C. Osani [et al.] // *JAMA network open.* – 2023. – Vol. 6, N 12. – P. e2344998. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2023.44998.

368. Agnello, F. A review of polypills for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease / F. Agnello, S. Finocchiaro, C. Laudani [et al.] // *American heart journal*. – 2023. – Vol. 266. – P. 74–85. – DOI 10.1016/j.ahj.2023.08.012.
369. Lewis, C.E. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control / C.E. Lewis, L.J. Fine, S. Beddhu [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 384, N 20. – P. 1921–1930. – DOI 10.1056/NEJMoa1901281.
370. Mortensen, M.B. Interplay of risk factors and coronary artery calcium for CHD risk in young patients / M.B. Mortensen, O. Dzaye, H. Bødtker [et al.] // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2021. – Vol. 14, N 12. – P. 2387–2396. – DOI 10.1016/j.jcmg.2021.05.003.
371. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, N 23. – P. 2129–2138. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
372. Madjid, M. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment / M. Madjid, I. Awan, J.T. Willerson, S.W. Casscells // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44, N 10. – P. 1945–1956. – DOI 10.1016/j.jacc.2004.07.056.
373. Dharma, S. Blood leukocyte count on admission predicts cardiovascular events in patients with acute non-ST elevation myocardial infarction / S. Dharma, R. Hapsari, B.B. Siswanto [et al.] // *The International journal of angiology*. – 2015. – Vol. 24, N 2. – P. 127–132. – DOI 10.1055/s-0035-1544178.
374. Adam, A.M. Prognostic value of blood count parameters in patients with acute coronary syndrome / A.M. Adam, A.H. Rizvi, A. Haq [et al.] // *Indian heart journal*. – 2018. – Vol. 70, N 2. – P. 233–240. – DOI 10.1016/j.ihj.2017.06.017.
375. Barron, H.V. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients  $>$  or  $=$ 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project / H.V. Barron, S.D. Harr, M.J. Radford [et al.] // *Journal of*

- the American College of Cardiology. – 2001. – Vol. 38, N 6. – P. 1654–1661. – DOI 10.1016/s0735-1097(01)01613-8.
376. Cannon, C.P. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators / C.P. Cannon, C.H. McCabe, R.G. Wilcox [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2001. – Vol. 87, N 5. – P. 636–A10. – DOI 10.1016/s0002-9149(00)01444-2.
377. Mueller, C. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization / C. Mueller, F.J. Neumann, A.P. Perruchoud, H.J. Buettner // *Heart*. – 2003. – Vol. 89, N 4. – P. 389–392. – DOI 10.1136/heart.89.4.389.
378. Hamur, H. Bilirubin levels and thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / H. Hamur, H. Duman, E.M. Bakirci [et al.] // *Angiology*. – 2016. – Vol. 67, N 6. – P. 565–570. – DOI 10.1177/0003319715603899.
379. Liang, Q. Elevated serum total bilirubin might indicate poor coronary conditions for unstable angina pectoris patients beyond as a cardiovascular protector / Q. Liang, Y. Zhang, J. Liang // *Cardiovascular therapeutics*. – 2023. – Vol. 2023. – P. 5532917. – DOI 10.1155/2023/5532917.
380. Okuhara, K. Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation / K. Okuhara, T. Kisaka, R. Ozono [et al.] // *Southern medical journal*. – 2010. – Vol. 103, N 9. – P. 876–881. – DOI 10.1097/SMJ.0b013e3181eac06a.
381. Hosoda, J. Significance of change in serum bilirubin in predicting left ventricular reverse remodeling and outcomes in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy / J. Hosoda, T. Ishikawa, K. Matsumoto [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 70, N 5. – P. 416–419. – DOI 10.1016/j.jjcc.2017.04.001.

382. Lopez, J. Role of genetic polymorphisms in clopidogrel response variability: a systematic review / J. Lopez, J. Mark, G.J. Duarte [et al.] // *Open heart*. – 2023. – Vol. 10, N 2. – P. e002436. – DOI 10.1136/openhrt-2023-002436.
383. Bonello, L. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome / L. Bonello, M. Laine, N. Kipson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, N 9. – P. 872–877. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.09.067.
384. Wittfeldt, A. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans / A. Wittfeldt, H. Emanuelsson, G. Brandrup-Wognsen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61, N 7. – P. 723–727. – DOI 10.1016/j.jacc.2012.11.032.
385. Cattaneo, M. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance / M. Cattaneo, R. Schulz, S. Nylander // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, N 23. – P. 2503–2509. – DOI 10.1016/j.jacc.2014.03.031.
386. Liming, X. Effect and safety of pre-operative loading ticagrelor on myocardium reperfusion in patients with acute ST-elevation myocardial infarction during primary percutaneous coronary intervention / X. Liming, W. Xiaoming, Y. Rui [et al.] // *Chinese Circulation Journal*. – 2016. – Vol. 31, N 6. – P. 550–554.